

**Titre:** Étude de l'influence de l'écoulement sur la cristallisation en solution  
**Title:** : applications aux hydrates de dioxyde de carbone et à une substance pharmaceutique

**Auteur:** Sélim Douïeb  
**Author:**

**Date:** 2016

**Type:** Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis

**Référence:** Douïeb, S. (2016). Étude de l'influence de l'écoulement sur la cristallisation en solution : applications aux hydrates de dioxyde de carbone et à une substance pharmaceutique [Ph.D. thesis, École Polytechnique de Montréal]. PolyPublie.  
**Citation:** <https://publications.polymtl.ca/2075/>

 **Document en libre accès dans PolyPublie**  
Open Access document in PolyPublie

**URL de PolyPublie:** <https://publications.polymtl.ca/2075/>  
**PolyPublie URL:**

**Directeurs de recherche:** Louis Fradette, François Bertrand, & Benoît Haut  
**Advisors:**

**Programme:** Génie chimique  
**Program:**

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉTUDE DE L'INFLUENCE DE L'ÉCOULEMENT SUR LA CRISTALLISATION EN SOLUTION :  
APPLICATIONS AUX HYDRATES DE DIOXYDE DE CARBONE ET À UNE SUBSTANCE  
PHARMACEUTIQUE

SÉLIM DOUÏEB

DÉPARTEMENT DE GÉNIE CHIMIQUE  
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

THÈSE PRÉSENTÉE EN VUE DE L'OBTENTION  
DU DIPLÔME DE PHILOSOPHIAE DOCTOR  
(GÉNIE CHIMIQUE)  
MARS 2016

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Cette thèse intitulée:

ÉTUDE DE L'INFLUENCE DE L'ÉCOULEMENT SUR LA CRISTALLISATION EN SOLUTION :  
APPLICATIONS AUX HYDRATES DE DIOXYDE DE CARBONE ET À UNE SUBSTANCE  
PHARMACEUTIQUE

présentée par : DOUÏEB Sélim

en vue de l'obtention du diplôme de : Philosophiae Doctor

a été dûment acceptée par le jury d'examen constitué de :

M. TAVARES Jason-Robert, Ph.D., président

M. FRADETTE Louis, Ph.D., membre et directeur de recherche

M. BERTRAND François, Ph.D., membre et codirecteur de recherche

M. HAUT Benoît, Ph.D., membre et codirecteur de recherche

M. CHARTRAND Patrice, Ph.D., membre

M. ENGLEZOS Peter, Ph.D., membre

## DÉDICACE

*À ma famille.*



## REMERCIEMENTS

Cette thèse en cotutelle s'est déroulée au sein du service Transferts, Interfaces et Procédés (TIPs) de l'Université Libre de Bruxelles et de l'Unité de Recherche en Procédés d'Ecoulements Industriels (URPEI) de l'Ecole Polytechnique de Montréal. Je tiens à remercier les Professeurs Benoît Haut, directeur du TIPs, et François Bertrand, directeur de l'URPEI, de m'avoir si chaleureusement accueilli dans leur groupe de recherche respectif.

Je tiens également à remercier les Professeurs Benoît Haut et Benoît Scheid pour leur rôle de directeur et de co-directeur de mes travaux de recherche à Bruxelles et les Professeur Louis Fradette et François Bertrand pour leur rôle de directeur et de co-directeur de mes travaux de recherche à Montréal. Je leur suis reconnaissant pour l'aide, le soutien et la confiance qu'ils m'ont accordés tout au long de la réalisation de mon travail de thèse.

Je remercie également, pour leur support financier, la Fédération Wallonie-Bruxelles, le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, le septième programme-cadre de recherche et de développement technologique de l'Union Européenne (fp7, bourse intra-européenne Marie-Curie d'un an dans le cadre du réseau MULTIFLOW), l'Université Libre de Bruxelles (bourses de voyage pour doctorant en cotutelle) et le Fonds David et Alice Van Buuren (subsidés à l'achat d'appareillage scientifique).

Je tiens également à remercier le Professeur Serafim Kalliadasis du département de génie chimique de l'Imperial College London pour son accueil et sa guidance au cours de mon séjour d'un an au sein de son groupe de recherche (Complex Multiscale Systems group).

J'adresse également mes remerciements à Mme Edith Lecomte-Norrand de la compagnie UCB, partenaire industriel de la partie de ce projet de thèse concernant la cristallisation de matière pharmaceutique.

Je tiens également à remercier Mr Simon Archambault et Mr Maxime Florant qui, dans le cadre de la réalisation de leurs travaux de Maîtrise à l'Ecole Polytechnique de Montréal, m'ont épaulé durant une grande partie de la réalisation de mon travail de thèse.

Je remercie également Mme Amélie Terquis, Mr Benjamin Boissière et Mr Christophe Gasztych pour l'aide qu'ils m'ont apportée, le temps d'un stage de recherche, à l'accomplissement de mon projet de thèse.

J'adresse également mes remerciements à Mme Mélina Hamdine de l'Ecole Polytechnique de Montréal pour son aide et sa disponibilité au laboratoire de rhéologie du CREPEC.

Je tiens également à remercier les techniciens qui m'ont apporté leurs expertises pour la réalisation, l'exploitation et l'entretien des différents montages expérimentaux utilisés pour mener à bien mes recherches : Daniel, Carol, Robert, Jean, Yazid, Gino, Martine et Sylvain à Montréal, et Hervé à Bruxelles.

Je remercie également les membres du TIPs et de l'URPEI, qu'ils y travaillent encore ou pas, avec qui j'ai passé des années de thèse agréables.

J'adresse finalement mes remerciements à tout ceux qui m'ont soutenu durant la réalisation de cette thèse et bien avant : mes parents, phare infaillible de ma vie, que je ne pourrai jamais assez remercier, mon frère et ma sœur, mes grands-parents, ma belle-famille et bien sûr, Florence, l'astre autour duquel je suis en orbite depuis maintenant plus de 10 ans, qui illumine ma vie, me soutient au quotidien de manière indéfectible et dont je suis tous les jours un peu plus fier, et ce, d'autant plus depuis qu'une gracieuse petite étoile du nom de Lila s'est joint à notre danse céleste.

## RÉSUMÉ

La cristallisation en solution est une opération unitaire essentielle du génie chimique. Les conditions opératoires dans lesquelles cette opération est menée déterminent sa productivité et la qualité des cristaux produits, par le biais de l'influence qu'elles ont sur les cinétiques de germination et de croissance. De nombreuses études ont mis en évidence que les conditions d'écoulement influencent significativement ces deux cinétiques. Néanmoins, une compréhension profonde de la nature de cette influence n'a, à l'heure actuelle, pas encore été atteinte. Ceci cause bien souvent des problèmes tant au niveau du procédé que du produit et a également pour conséquence que l'effet des conditions d'écoulement sur les cinétiques de cristallisation est rarement exploité de manière à en tirer le meilleur avantage.

La première partie de ce travail a été consacrée à l'étude de l'effet des conditions d'écoulement sur les cinétiques de cristallisation en solution (germination et croissance), avec pour cas pratique la cristallisation d'hydrates de dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ), une solution émergente pour la capture et la séquestration du  $\text{CO}_2$  (gaz à effet de serre majeur).

De manière à étudier l'impact des conditions d'écoulement sur le taux de formation des hydrates de  $\text{CO}_2$ , des expériences de formation d'hydrates de  $\text{CO}_2$  ont été réalisées dans un réacteur de type cuve agitée de 20 L mis en œuvre de manière semi-continue dans des conditions d'écoulement variées, produites à l'aide de trois mobiles d'agitations différents (une turbine à pales inclinées, un Maxblend<sup>TM</sup> et un Dispersimax<sup>TM</sup>) opérés à différentes vitesses de rotations. Un modèle mathématique original de l'ensemble du processus de formation des hydrates de  $\text{CO}_2$  attribuant une résistance à chacune de ses étapes constitutives a été établi. Pour chaque condition expérimentale, le taux de formation est mesuré et l'étape limitante est déterminée sur base de la valeur des différentes résistances. Les trois mobiles d'agitations étudiés sont comparés relativement à leur efficacité et, pour chaque mobile, l'influence de la vitesse de rotation sur l'étape limitante est discutée. En l'occurrence, il est montré que des limitations dues aux transferts de chaleur peuvent se produire à l'échelle relativement petite utilisée dans cette étude.

L'étude de l'impact des conditions d'écoulement sur la cinétique de germination des hydrates de  $\text{CO}_2$  s'est concentrée sur la caractérisation de l'effet du taux de cisaillement sur le temps d'induction associé à cette formation (proportionnel à cette cinétique). Cette étude a été basée sur la réalisation de mesure de temps d'induction au cours d'expériences de formation d'hydrates de gaz, utilisant le système  $\text{CO}_2$ - $\text{H}_2\text{O}$ -tetrahydrofuran comme système modèle, réalisées dans un réacteur de type Couette-Taylor. L'application, à la phase liquide dans laquelle prend place la formation des hydrates de gaz, de différents taux de cisaillement (entre 50 et 300  $\text{s}^{-1}$ ), maintenus constants tout au long de l'expérience de formation, a révélé que le temps d'induction moyen

diminuait significativement lorsque le taux de cisaillement appliqué à la phase liquide augmentait. Il a été montré que cette diminution peut être principalement attribuée à une diminution du temps nécessaire à l'apparition de germes stables d'hydrates et à leurs croissances jusqu'à une taille macroscopiquement détectable. Il a également été montré que le temps d'induction moyen peut également être significativement réduit par l'application, à la phase liquide, d'un haut taux de cisaillement ( $900 \text{ s}^{-1}$ ) durant une période relativement courte et définie.

La seconde partie de ce travail a été dédiée au développement d'une stratégie permettant d'améliorer le contrôle des procédés de cristallisation de substances pouvant cristalliser sous plusieurs formes cristallines, et ce, relativement à la forme cristalline générée au cours et à l'issue de ces procédés. Le cas pratique de cette partie du travail est le développement d'un procédé de cristallisation en solution par refroidissement en mode batch d'un principe actif, récemment développé par la société pharmaceutique UCB, présentant deux formes cristallines connues. La robustesse et la reproductibilité de ce procédé vis-à-vis de la production de la forme cristalline d'intérêt et de la prévention de l'occurrence d'un phénomène de prise en masse, dû à une formation massive de cristaux de la forme cristalline indésirable, sont deux impératifs ayant guidés son développement.

Le procédé qui a été envisagé dans le cadre de la deuxième partie de ce travail est basé sur la production de semences cristallines de forme I (la forme d'intérêt) par germination primaire au sein d'un réacteur tubulaire suivie d'une croissance de ces semences en milieu agité contrôlé en température. Les propriétés particulières de l'écoulement mis en œuvre au sein du réacteur tubulaire permettent d'y contrôler finement l'allure des champs de température et de concentration (et donc de sursaturation) et, de manière inédite, de circonscrire l'apparition de cristaux à la partie centrale de l'écoulement (afin de prévenir tout risque d'incrustation de la paroi interne du réacteur). Les expériences réalisées dans ce travail montrent que, associé aux conditions expérimentales utilisées, ce dispositif permet de produire des semences cristallines de forme I de manière reproductible. Elles montrent également qu'un contrôle adéquat des conditions initiales dans lesquelles les semences cristallines de forme I sont amenées à croître ainsi que du taux de refroidissement utilisé pour entretenir cette croissance permet de garantir que celle-ci se déroule sans que le phénomène de prise en masse ne prenne place. Il est mis en évidence que ce contrôle repose sur la prévention de toute formation indésirable de cristaux de forme II par un maintien, en tout temps, d'un niveau de sursaturation ne dépassant pas une valeur critique donnée. Enfin, ces expériences montrent aussi que le type d'agitation utilisée dans ce travail n'a pas d'influence sur l'occurrence de la prise en masse mais a une influence majeure sur l'état de surface, la taille moyenne et la distribution en taille des cristaux produits.

## ABSTRACT

Solution crystallization is an essential unit operation in the chemical engineering field. Through their effect on the nucleation and growth kinetics, the operating conditions of such an operation determine its productivity and the quality of the produced crystals. An important number of studies have shown that the flow conditions have a significant influence on these two kinetics. Nonetheless, a deep understanding of the nature of this effect is still lacking, which often leads to severe difficulties in the development and operation of crystallization processes and impedes the emergence of positive applications of this effect.

The first part of this work has been dedicated to the study of the effect of the flow conditions on the solution crystallization kinetics (nucleation and growth). Carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) hydrate crystallization, an emerging method for the separation and capture of CO<sub>2</sub>, was used as a practical case.

CO<sub>2</sub> hydrate formation experiments have been performed in a 20 L semi-batch stirred tank reactor using three different impellers (a down-pumping pitched blade turbine, a Maxblend™, and a Dispersimax™) at various rotational speeds to examine the impact of the flow conditions on the CO<sub>2</sub> hydrate formation rate. An original mathematical model of the CO<sub>2</sub> hydrate formation process that assigns a resistance to each of its constitutive steps has been established. For each experimental condition, the formation rate is measured and the rate-limiting step is determined on the basis of the respective values of the resistances. The efficiencies of the three considered impellers are compared and, for each impeller, the influence of the rotational speed on the rate-limiting step is discussed. For instance, it is shown that a formation rate limitation due to heat transfer can occur at the relatively small scale used to perform our experiments.

The investigation of the impact of the flow conditions on the nucleation kinetics of CO<sub>2</sub> hydrates was focused on the characterization of the effect of the fluid shear rate on the induction time of gas hydrate formation (proportional to this kinetics). This study was based on induction time measurements during gas hydrate formation experiments, using the CO<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O-tetrahydrofuran system as model system, realized in a Couette-Taylor reactor. The investigation of the effect of the application of a constant shear rate (50 to 300 s<sup>-1</sup>) to the liquid phase from which the hydrates are formed revealed that the mean induction time decreases significantly as the applied shear rate

increases. This could primarily be attributed to a decrease in the time required for stable gas hydrate nuclei to be generated and to grow to a macroscopically detectable size. The induction time could also be significantly reduced by the application of a high shear rate ( $900\text{ s}^{-1}$ ) to the liquid phase for a relatively short, defined period of time.

The second part of this work has been dedicated to the development of a strategy for the improvement of the control of crystallization processes involving compounds able to crystallize under several crystalline forms, relatively to the crystalline form generated during and at the end of these processes. The strategy examined in this work was applied to the development of a batch cooling solution crystallization process of an active pharmaceutical ingredient, recently developed by the pharmaceutical company UCB, exhibiting two known crystalline forms. The robustness and the reproducibility of this process relatively to production of the desired crystalline form produced and the prevention of caking, due to the massive formation of crystals of the undesired crystalline form, were the two main priorities that have driven its development.

The process considered in the second part of this work is based on the production of form I (the desired form) crystalline seeds through nucleation in a tubular reactor followed by the growth of these seeds in an agitated medium controlled in temperature. The particular properties of the flow conditions in the tubular reactor enable the temperature and the concentration fields, and therefore the supersaturation field, to be finely tuned and, in an original manner, to confine the emergence of new crystals in the center part of the flow (to prevent any fouling of the inner surface of the reactor). The experiments performed in this work showed that, coupled to the experimental conditions used, this device enables to reproducibly generate form I crystalline seeds. The experiments also revealed that a proper control of the initial conditions in which these seeds are brought to grow and of the cooling rate used to sustain this growth allows ensuring that this growth takes place without caking. It is shown that such a control lies on the inhibition of the formation of undesired form II crystals by keeping, at all times, the supersaturation level under a defined critical value. Finally, the experiments showed that the type of agitation used in this work does not influence the occurrence of caking but has a significant impact on the crystals surface quality, mean size, and size distribution.

## TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE.....	III
REMERCIEMENTS .....	IV
RÉSUMÉ.....	VI
ABSTRACT .....	VIII
TABLE DES MATIÈRES .....	X
LISTE DES TABLEAUX.....	XIV
LISTE DES FIGURES.....	XV
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS .....	XIX
CHAPITRE 1 INTRODUCTION .....	1
CHAPITRE 2 REVUE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE.....	8
2.1 Aspects théoriques généraux de la cristallisation en solution .....	8
2.1.1 Solubilité, sursaturation, temps d'induction et limite de zone de métastabilité .....	8
2.1.2 Germination.....	13
2.1.2.1 Germination primaire homogène.....	13
2.1.2.2 Germination primaire hétérogène.....	17
2.1.2.3 Germination secondaire.....	19
2.1.2.4 Comparatif des différents mécanismes de germination.....	19
2.1.3 Croissance.....	20
2.1.4 Polymorphisme.....	23
2.1.4.1 Considérations thermodynamiques.....	24
2.1.4.1.1 Systèmes énantiomorphes et monotropes .....	24
2.1.4.1.2 Stabilité et solubilité .....	26
2.1.4.2 Considérations cinétiques.....	27
2.1.4.3 Transformation polymorphe.....	30
2.1.5 Cristallisation en solution par refroidissement en mode batch avec ou sans ensemencement.....	31
2.2 Formation d'hydrates de dioxyde de carbone - Aspects théoriques.....	35
2.2.1 Structures des hydrates de gaz.....	37
2.2.2 Diagramme de phase et force motrice de la formation des hydrates de gaz .....	40
2.2.3 Germination des hydrates de gaz.....	41
2.2.4 Croissance des hydrates de gaz .....	42
2.3 Effet de l'écoulement sur les cinétiques de formation des hydrates de gaz .....	45

2.3.1	Écoulement et cinétique de croissance des hydrates de gaz.....	45
2.3.2	Écoulement et cinétique de germination des hydrates de gaz .....	47
2.4	Conclusion de la revue de littérature .....	49
2.4.1	Cristallisation en solution par refroidissement en mode batch et ensemencement .....	49
2.4.2	Écoulement et cinétique de croissance des hydrates de gaz.....	49
2.4.3	Écoulement et temps d'induction de la formation des hydrates de gaz .....	50
CHAPITRE 3 DÉMARCHE DE L'ENSEMBLE DU TRAVAIL DE RECHERCHE ET ORGANISATION GENERALE DU DOCUMENT INDIQUANT LA COHERENCE DES CHAPITRES PAR RAPPORT AUX OBJECTIFS DE LA RECHERCHE .....		51
3.1	Objectifs spécifiques et méthodologies associées .....	51
3.1.1	Écoulement et cinétique de croissance des hydrates de CO <sub>2</sub> .....	51
3.1.2	Écoulement et cinétique de germination des hydrates de CO <sub>2</sub> .....	52
3.1.3	Développement d'un procédé de cristallisation en solution par refroidissement en mode batch.....	52
3.2	Organisation des chapitres.....	54
CHAPITRE 4 ARTICLE 1 : IMPACT OF THE FLUID FLOW CONDITIONS ON THE FORMATION RATE OF CARBON DIOXIDE HYDRATES IN A SEMI-BATCH STIRRED TANK REACTOR .....		55
4.1	Introduction .....	55
4.2	Experimental method .....	59
4.2.1	Experimental equipment.....	59
4.2.2	Experimental procedure.....	63
4.2.2.1	CO <sub>2</sub> hydrate formation experiments .....	63
4.2.2.2	Determination of the volumetric gas-liquid mass transfer coefficient and the overall heat transfer coefficient. ....	64
4.3	Mathematical model and rate-limiting step determination.....	66
4.3.1	Mathematical model .....	66
4.3.2	Rate-limiting step determination .....	74
4.3.3	Effect of an increase of the mixing intensity on the rate-limiting step. ....	75
4.4	Results and discussion.....	76
4.4.1	Typical results: consumption and temperature curves. ....	76
4.4.2	CO <sub>2</sub> hydrate formation rate vs. flow conditions.....	78



4.4.3	Resistances of the constitutive steps of the CO <sub>2</sub> hydrate formation process vs. flow conditions .....	79
4.4.4	Determination of the rate-limiting step of the CO <sub>2</sub> hydrate formation process via the relative weight of the resistances of the constitutive steps of CO <sub>2</sub> hydrate formation .....	82
4.4.5	Determination of the rate-limiting step of the CO <sub>2</sub> hydrate formation process via the representative point position in the CO <sub>2</sub> -in-water solubility diagram.....	83
4.5	Conclusion.....	85
CHAPITRE 5 ARTICLE 2 : EFFECT OF THE FLUID SHEAR RATE ON THE INDUCTION TIME OF CO <sub>2</sub> -THF HYDRATE FORMATION .....		87
5.1	Introduction .....	87
5.2	Materials and methods.....	91
5.2.1	Experimental setup .....	91
5.2.2	Materials .....	93
5.2.3	Experimental procedure.....	94
5.2.4	Statistical analysis .....	96
5.3	Flow regime and effect on gas-liquid mass transfer.....	96
5.4	Effect of an increase in mixing intensity on the induction time.....	98
5.5	Results and Discussion.....	100
5.5.1	Typical results .....	100
5.5.2	Induction time vs. experimental temperature and pressure .....	101
5.5.3	Effect of the application of a constant shear rate on the induction time .....	105
5.5.4	Effect of the duration of the application of a high shear rate on the induction time .....	108
5.6	Conclusion.....	112
CHAPITRE 6 DÉVELOPPEMENT D'UN PROCÉDÉ DE CRISTALLISATION EN MODE BATCH D'UNE SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE BASÉ SUR UN ENSEMENCEMENT À L'AIDE DE SEMENCES PRODUITES PAR GERMINATION PRIMAIRE SUIVI D'UNE CROISSANCE CONTRÔLÉE. ....		114
6.1	Introduction .....	114
6.2	Matériels et méthode .....	122
6.2.1	Matériels .....	122
6.2.2	Dispositif expérimental .....	124

6.2.2.1	Production continue de semences cristallines à partir d'un réacteur tubulaire mettant en œuvre un écoulement concentrique laminaire à co-courant .....	124
6.2.2.2	Croissance des semences cristallines en milieu agité et contrôlé en température .....	127
6.2.3	Procédure expérimentale .....	128
6.2.4	Plan expérimental .....	129
6.3	Simulation numérique de l'écoulement typiquement produit au sein du réacteur tubulaire .....	133
6.3.1	Définition du problème .....	133
6.3.2	Résultats de la simulation : champs de vitesse, de température et de concentration .....	137
6.3.3	Résultats de la simulation : champ de sursaturation relative .....	141
6.4	Conséquences des caractéristiques de l'écoulement au sein du réacteur tubulaire sur la production de semences cristallines et leurs propriétés .....	144
6.4.1	Conditions nécessaires à la formation de semences cristallines par germination primaire au sein du réacteur tubulaire .....	144
6.4.2	Nature de la forme cristalline des semences produites à la sortie du réacteur tubulaire .....	146
6.4.3	Effet attendu des paramètres de contrôle du réacteur tubulaire sur le taux de production de semences cristallines .....	147
6.5	Résultats et discussion .....	150
6.5.1	État de la solution à la sortie du réacteur tubulaire. ....	150
6.5.2	Effet de $C_{b-init}$ et $T_{b-init}$ sur l'évolution de l'état de la solution pour les expériences réalisées avec le premier programme en température .....	152
6.5.3	Effet du second programme en température sur l'évolution de l'état de la solution .....	156
6.5.4	Effet du type d'agitation appliquée à la solution dans le ballon sur les caractéristiques des cristaux produits .....	159
6.6	Conclusion .....	161
CHAPITRE 7	DISCUSSION GÉNÉRALE .....	163
CHAPITRE 8	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS .....	167
BIBLIOGRAPHIE	.....	173
ANNEXES	.....	183

## LISTE DES TABLEAUX

Table 4.1 – Impeller dimensions and positions parameters. ....	62
Table 4.2 – Experimental rotational speeds of the impellers and corresponding $\varepsilon_m$ . ....	64
Table 5.1 – Experimental shear rates and corresponding rotational speeds, power input per unit mass ( $\varepsilon_m$ ), Reynolds numbers ( $Re_i$ ), Taylor numbers ( $Ta$ ), and type of flow regimes. ....	98
Table 5.2 – Values of the measured induction times and their respective means and standard deviations as a function of the experimental temperature. ....	102
Table 5.3 – $p$ -values of the Tukey’s HSD multiple pairwise comparisons test performed on the mean induction times obtained with the different experimental temperatures. ....	103
Table 5.4 – Measured induction times and their respective means and standard deviations as a function of the experimental pressure. ....	104
Table 5.5 – Values of the measured induction times and their respective means and standard deviations as a function of the experimental shear rate. ....	107
Table 5.6 – $p$ -values of the Tukey’s HSD multiple pairwise comparisons test performed on the mean induction times obtained with the different experimental shear rates. ....	107
Table 5.7 – Values of the measured induction times and their respective means and standard deviations as a function of the experimental high shear rate period ( $HSRP$ ). ....	110
Table 5.8 – $p$ -values of the Tukey’s HSD multiple pairwise comparisons test performed on the mean induction times obtained with the different $HSRPs$ . ....	111
Tableau 6.1 – Valeurs des constantes et paramètres expérimentaux utilisés pour la conduite du réacteur tubulaire. ....	130
Tableau 6.2 – Valeurs des constantes et paramètres expérimentaux utilisés pour la conduite du ballon agité contrôlé en température. ....	131
Tableau 6.3 – Valeurs des variables physiques utilisés pour la simulation numérique de l’écoulement dans le réacteur tubulaire. ....	135
Tableau 6.4 – Conditions limites pour les transferts de quantité de mouvement, de matière et d’énergie relatives aux frontières identifiées à la Figure 6.4. ....	136
Tableau 6.5 – $\sigma_{I,b-init}$ correspondant à chacun des couples ( $C_{b-init}$ , $T_{b-init}$ ) utilisés lors des expériences #1 à #20 (voir Tableau 6.2). Les numéros d’expériences non-soulignés et soulignés identifient respectivement les expériences réalisées avec un barreau magnétique et avec une agitation manuelle. Les cellules à fond gris et à fond blanc identifient respectivement les expériences ayant mené à une prise en masse et à un accroissement de la fraction solide sans prise en masse. ....	156
Tableau 6.6 – Paramètres relatifs aux expériences réalisées avec le second programme en température et résultats de ces expériences en termes de l’occurrence du phénomène de prise en masse. ....	157

## LISTE DES FIGURES

Figure 2.1 – Allure typique d’une courbe de solubilité et de l’emplacement des zones sous-saturée et sursaturée. ....	9
Figure 2.2 – Allure typique des courbes de solubilité et de sursaturation, et de l’emplacement des zones métastable et instable (labile). ....	12
Figure 2.3 – Allure typique de $\Delta G$ , et en fonction de $r$ . ....	15
Figure 2.4 – Allure typique de la courbe de fréquence de germination, $J$ , en fonction du degré de sursaturation, $S$ . Figure adaptée de Puel <i>et al.</i> <sup>[23]</sup> . ....	16
Figure 2.5 – Allure typique de l’emplacement des courbes de sursaturation (limites de métastabilité) associées aux différents mécanismes de germination. Figure adaptée de Mersmann. <sup>[1]</sup> ....	20
Figure 2.6 – Profil de la concentration en soluté autour d’un cristal de ce soluté lors de la croissance cristalline selon le modèle simple de la diffusion-intégration. Figure adaptée de Mullin. <sup>[6]</sup> ....	21
Figure 2.7 – Allure typique de la dépendance envers la température des énergies libres de Gibbs de deux morphes, A et B, constituant (A) un système dimorphique énantiotrope et (B) un système dimorphique monotrope. Pour chacun de ces systèmes, l’allure typique de la dépendance de l’énergie libre de la phase fondue en fonction de la température est également représentée. ....	25
Figure 2.8 – Allure typique des courbes de solubilité d’un (A) système dimorphique énantiotrope et d’un (B) système dimorphique monotrope. Figure à mettre en regard avec la Figure 2.7: à une température donnée, le morphe le plus stable aura la solubilité la plus faible. ....	27
Figure 2.9 – Allure typique des courbes de solubilité d’un système dimorphique monotrope (ou d’un système dimorphique énantiotrope loin de la température de transition). ....	28
Figure 2.10 – (A) Allure typique des courbes de fréquence de germination en fonction du degré de sursaturation, $J$ vs. $S$ , associées aux morphes A et B d’un système dimorphique pour lequel la loi d’Ostwald est vérifiée et (B) courbes de solubilité et de sursaturation de ces deux morphes. ....	30
Figure 2.11 Profil concentration-température typique lors de la cristallisation en solution par refroidissement en mode batch : (A) sansensemencement ; (B) avecensemencement. ....	32
Figure 2.12 – Structures cristallines des hydrates de gaz communément rencontrés. Figure adaptée de Momma <i>et al.</i> <sup>[43]</sup> ....	37
Figure 2.13 – Allure du diagramme de phase du système eau + dioxyde de carbone. I = glace ; Lw = phase liquide riche en eau; H = hydrate ; V = phase gazeuse riche en gaz formant l’hydrate concerné; Lg = phase liquide riche en gaz formant l’hydrate concerné. La zone pointillée représente le lieu des points où la formation d’hydrates de gaz est favorable d’un point de vue thermodynamique. Q <sub>1</sub> et Q <sub>2</sub> ont respectivement pour coordonnées (273.1 K, 1.256 MPa) et (283.0 K, 4.499 MPa). Figure adaptée de Sloan et Koh. <sup>[37]</sup> ....	41

Figure 4.1 – Schematic diagram of the experimental equipment.....	60
Figure 4.2 – Schematics of the three impellers. ....	61
Figure 4.3 – CO <sub>2</sub> -in-water solubility diagram at 2.5 MPa (data from Diamond & Akinfiev <sup>[111]</sup> ). ....	66
Figure 4.4 – Schematic drawing of the model of the CO <sub>2</sub> hydrate formation process illustrating the driving forces (concentration and temperature gradients) of its five constitutive steps. These steps are: ① the diffusion of the CO <sub>2</sub> molecules from the gas phase to the bulk of the liquid phase; ② the diffusion of the CO <sub>2</sub> molecules from the bulk of the liquid phase to the hydrate particle surface; ③ the integration of the CO <sub>2</sub> and H <sub>2</sub> O molecules in the crystal lattice of the hydrate particle; ④ the heat transfer from the hydrate particle surface to the bulk of the liquid phase; ⑤ the heat transfer from the bulk of the liquid phase to the environment.....	67
Figure 4.5 – Electrical circuit analogy of the CO <sub>2</sub> hydrate formation process. ....	73
Figure 4.6 – Change over time of $T_{bulk}$ and of the total number of moles of gas consumed in the tank, obtained from a CO <sub>2</sub> hydrate formation experiment performed with the Dispersimax rotating at 500 rpm ( $\epsilon_m = 0.96$ W/kg).....	76
Figure 4.7 – CO <sub>2</sub> hydrate formation rate, $j$ , measured after the onset of gas hydrate particle growth, as a function of $\epsilon_m$ for the three impellers studied. ....	78
Figure 4.8 – $R_1$ , $R_{2-3}$ , and $R_5$ , during the almost constant formation rate period, as functions of $\epsilon_m$ for the PBTD (a), Maxblend (b), and Dispersimax (c). ....	79
Figure 4.9 – $R_1$ (a), $R_{2-3}$ (b), and $R_5$ (c), during the almost constant formation rate period, as functions of $\epsilon_m$ for the three impellers used in this study.....	80
Figure 4.10 – $R_1 / R_{global}$ , $R_{2-3} / R_{global}$ , and $R_5 / R_{global}$ during the almost constant formation rate period, as functions of $\epsilon_m$ for the PBTD (a), Maxblend (b), and Dispersimax (c). ....	83
Figure 4.11 – Representative points of the system in the CO <sub>2</sub> -in-water solubility diagram at the experimental operating pressure (2.5 MPa), as a function of $\epsilon_m$ during the almost constant formation rate period for the PBTD (a), Maxblend (b), and Dispersimax (c). ....	85
Figure 5.1 – Schematic diagram (not to scale) of the experimental setup. ....	92
Figure 5.2 – Photographs of the experimental setup. (a) MCR 501 rheometer equipped with a pressure cell; (b) details of the pressure cell: ① magnetic shaft coupling, ② measuring system (concentric cylinders); ③ Peltier heating/cooling jacket; (c) details of the measuring system: ① cap of the measuring cell and inner cylinder, ② outer cylinder; ③ Pt100 interface socket; ④ gas inlet/outlet; ⑤ pressure relief rupture disk. ....	93
Figure 5.3 – Equilibrium hydrate formation conditions for CO <sub>2</sub> -H <sub>2</sub> O (data from Sloan and Koh <sup>[37]</sup> ), and CO <sub>2</sub> -H <sub>2</sub> O-1 mol% THF (data from Seo <i>et al.</i> <sup>[61]</sup> ). ....	94

Figure 5.4 – Change over time of the temperature and the apparent viscosity of the solution obtained in a hydrate formation experiment performed at 4°C and 2 MPa, with a constant shear rate of 50 s <sup>-1</sup> .	101
Figure 5.5 – Mean induction time ( $\pm$ SD) as a function of the experimental temperature ( $P = 2$ MPa and $\dot{\gamma} = 100$ s <sup>-1</sup> ).	102
Figure 5.6 – Mean induction time ( $\pm$ SD) as a function of the experimental pressure ( $T = 4^\circ\text{C}$ and $\dot{\gamma} = 100$ s <sup>-1</sup> ).	104
Figure 5.7 – Mean induction time ( $\pm$ SD) as a function of a constant shear rate applied to the liquid phase ( $T = 4^\circ\text{C}$ and $P = 2$ MPa).	106
Figure 5.8 – Mean induction time ( $\pm$ SD) as a function of the duration of the application of a high shear rate (900 s <sup>-1</sup> ) to the liquid phase during the first moments of the hydrate formation experiment ( $T = 1^\circ\text{C}$ , $P = 2$ MPa, and $\dot{\gamma} = 100$ s <sup>-1</sup> after the <i>HSRP</i> ).	110
Figure 6.1 – Solubilité des formes I et II du soluté dans l'IPAC en fonction de la température. Les points correspondent à des valeurs déterminées expérimentalement (fournies par UCB) et les courbes à des régressions polynomiales du quatrième ordre construites sur base de ces valeurs.	123
Figure 6.2 – Dispositif expérimental utilisé pour générer un flux continu de semences cristallines. (a) Schéma d'ensemble. (b) Détail de la zone d'injection : schéma et photographie de la zone située à la sortie du capillaire de verre (obtenue pour solution concentrée additionnée de colorant afin d'améliorer la distinction des deux parties de l'écoulement concentrique).	126
Figure 6.3 – Schéma d'ensemble du dispositif expérimental utilisé pour faire croître de manière contrôlée les semences cristallines générées à l'aide du réacteur tubulaire.	127
Figure 6.4 – Schéma du domaine computationnel utilisé pour la simulation numérique de l'écoulement dans le réacteur tubulaire.	133
Figure 6.5 – Champs de la norme de la vitesse (a), de température (b) et de concentration en soluté (c) à la sortie du capillaire de verre obtenus à l'aide de la simulation numérique de l'écoulement au sein du réacteur tubulaire lors d'une expérience typique (conditions expérimentales #2, Tableau 6.1).	137
Figure 6.6 – Profils de la norme de la vitesse (a), de température (b) et de concentration en soluté (c) sur une droite $z = i$ mm pour différentes valeurs de $i$ , obtenus à l'aide de la simulation numérique de l'écoulement au sein du réacteur tubulaire lors d'une expérience typique (conditions expérimentales #2, Tableau 6.1).	138
Figure 6.7 – Champs de sursaturation relative à la sortie du capillaire de verre (a) et profil de sursaturation sur une droite $z = i$ mm pour différentes valeurs de $i$ (b), obtenus à l'aide de la simulation numérique de l'écoulement au sein du réacteur tubulaire lors d'une expérience typique (conditions expérimentales #2, Tableau 6.1).	142

Figure 6.8 – Images microscopiques des cristaux obtenus par filtration de la solution à la fin de la période de remplissage du ballon pour une expérience réalisée dans les conditions de l'expérience #26 (voir Tableau 6.2). Les fibres visibles à l'arrière plan sont celles du filtre.	151
Figure 6.9 – Évolution temporelle de l'état de la suspension obtenue à la fin de la période de remplissage du ballon de verre pour l'expériences #2 ( $C_{b-init} = 450$ mg soluté/ml IPAC et $T_{b-init} = 25^{\circ}\text{C}$ - voir Tableau 6.2). Le temps indiqué sur chaque image correspond au temps écoulé depuis le début de la période de remplissage du ballon. L'image située à l'extrême droite correspond à une situation pour laquelle la suspension a pris en masse.	153
Figure 6.10 – Images microscopiques de cristaux prélevés au sein du bloc solide résultant de la prise en masse de la suspension obtenue à la fin de la période de remplissage du ballon de verre lors de l'expérience #5 ( $C_{b-init} = 600$ mg soluté/ml IPAC et $T_{b-init} = 25^{\circ}\text{C}$ - voir Tableau 6.2).	154
Figure 6.11 – Évolution temporelle de l'état de la suspension obtenue à la fin de la période de remplissage du ballon de verre pour l'expériences #10 ( $C_{b-init} = 450$ mg soluté/ml IPAC et $T_{b-init} = 30^{\circ}\text{C}$ - voir Tableau 6.2). Le temps indiqué sur chaque image correspond au temps écoulé depuis le début de la période de remplissage du ballon.	154
Figure 6.12 – Images microscopiques des cristaux obtenus au terme de l'expérience #10 ( $C_{b-init} = 450$ mg soluté/ml IPAC, $T_{b-init} = 30^{\circ}\text{C}$ et agitation avec barreau magnétique - voir Tableau 6.2).	160
Figure 6.13 – Images microscopiques des cristaux obtenus au terme de l'expérience #14 ( $C_{b-init} = 450$ mg soluté/ml IPAC, $T_{b-init} = 30^{\circ}\text{C}$ et agitation manuelle - voir Tableau 6.2).	161

## LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

$a$	activité réelle des molécules de soluté en solution [-] (Chapitre 2)
$a$	volumetric gas-liquid interfacial area [ $\text{m}^2$ of g-l interface/ $\text{m}^3$ of liquid phase] (Chapitre 4)
$a$	gap thickness between the cylinders [m] (Chapitre 5)
$a^*$	activité des molécules de soluté en solution lorsque le système est à l'équilibre [-]
$a_A^*$	activité d'une molécule de soluté dissoute dans une solution saturée en morphé $A$ [-]
$a_B^*$	activité d'une molécule de soluté dissoute dans une solution saturée en morphé $B$ [-]
$A$	surface du cristal [ $\text{m}^2$ ]
$b_l$	blade length [m]
$b_w$	blade width [m]
$c_p$	specific heat capacity of liquid water [ $\text{kJ/kg}\cdot\text{K}$ ] (Chapitre 4)
$c_p$	capacité calorifique massique du solvant et de la solution [ $\text{kJ/kg}\cdot\text{K}$ ] (Chapitre 6)
$C$	concentration en soluté [mol/l] (Chapitre 2)
$C$	off-bottom clearance [m] (Chapitre 4)
$C$	concentration en soluté [mg soluté/ml IPAC] (Chapitre 6)
$C^*$	solubilité [mol/l]
$C_I^*$	solubilité de la forme I dans l'IPAC [mg de soluté/ml IPAC]
$C_{II}^*$	solubilité de la forme II dans l'IPAC [mg de soluté/ml IPAC]
$C_A^*$	solubilité du morphé A [mol/l]
$C_{b-init}$	concentration initiale de la solution au sein de laquelle les semences cristallines sont amenées à croître dans le ballon [mg soluté/ml IPAC]
$C_{bulk}$	$\text{CO}_2$ concentration in the bulk of the liquid phase [ $\text{mol/m}^3$ of liquid phase]
$C_B^*$	solubilité du morphé B [mol/l]
$C_{c/s}$	concentration en soluté à l'interface cristal/solution [mol/l]
$C_{g-l}^*(T)$	$\text{CO}_2$ concentration in liquid water at temperature $T$ when the equilibrium between this liquid and a $\text{CO}_2$ gas phase at a given constant pressure is reached [ $\text{mol/m}^3$ of liquid phase]
$C_{l-H}^*(T)$	$\text{CO}_2$ concentration in liquid water at temperature $T$ when the equilibrium between this liquid and a $\text{CO}_2$ hydrate solid phase is reached, at a given constant pressure [ $\text{mol/m}^3$ of liquid phase]
$C_{sc}$	concentration de la solution injectée au niveau du capillaire de verre [mg soluté/ml IPAC]
$\Delta C$	sur-saturation absolue [mol/l]
$d$	impeller diameter [m]
$D$	tank inner diameter [m] (Chapitre 4)
$\mathbb{D}$	diffusion coefficient of $\text{CO}_2$ in liquid water [ $\text{m}^2/\text{s}$ ]
$D$	coefficient de diffusion massique du soluté dans le solvant [ $\text{m}^2/\text{s}$ ] (Chapitre 6)
$g$	ordre global de la croissance cristalline [-]
$G$	énergie libre de Gibbs [J]
$\Delta G$	variation d'énergie libre de Gibbs [J]
$\Delta G_{crit}$	énergie d'activation critique associée à la germination primaire homogène [J]
$\Delta G'_{crit}$	énergie d'activation critique associée à la germination primaire hétérogène, [J]
$\Delta G_s$	variation d'énergie libre associée à la création d'un volume cristallin [J]
$\Delta G_v$	variation d'énergie libre associée à la création d'une interface solide/liquide [J]



$Gr$	vitesse globale de croissance [m/s]
$h$	heat transfer coefficient between a hydrate particle and the bulk of the liquid phase [W/K·m <sup>2</sup> of hydrate surface]
$H$	liquid height [m]
$HSRP$	high shear rate period [s]
$HSRP^*$	singular value of $HSRP$ [s]
$i$	ordre de la croissance cristalline par intégration [-]
$I$	current [A]
$j$	CO <sub>2</sub> hydrate formation rate [mol/s·m <sup>3</sup> of liquid phase]
$\tilde{j}$	volumetric rate at which the gas is dissolved into the liquid phase [mol/s·m <sup>3</sup> of liquid phase]
$J$	fréquence de germination primaire homogène [nb/m <sup>3</sup> ·s <sup>1</sup> ]
$J'$	fréquence de germination primaire hétérogène [nb/m <sup>3</sup> ·s <sup>1</sup> ]
$k$	overall mass transfer coefficient [m/s] (Chapitre 4)
$k$	conductivité thermique [W/m K] (Chapitre 6)
$k_b$	constante de Boltzmann [J/moléc·K]
$k_d$	coefficient de transfert de matière dans le film de liquide stagnant adjacent à la surface du cristal [m/s] (Chapitre 2)
$k_d$	mass transfer coefficient in the stagnant film of liquid surrounding a hydrate particle [m/s] (Chapitre 4)
$k_i$	constante cinétique du processus d'intégration des molécules de soluté au sein du réseau cristallin [kg <sup>1-i</sup> ·m <sup>3i-2</sup> ·s <sup>-1</sup> ] (Chapitre 2)
$k_i$	kinetic constant of the integration of the dissolved CO <sub>2</sub> and water molecules in the lattice of these particles [m/s] (Chapitre 4)
$k_l$	gas-liquid mass transfer coefficient [m/s]
$k_{la}$	volumetric gas-liquid mass transfer coefficient [1/s]
$k_s$	surface shape factor of the hydrate particles [-]
$K_{Gr}$	coefficient global de la croissance cristalline [kg <sup>1-g</sup> ·m <sup>3g-2</sup> ·s <sup>-1</sup> ]
$K_g$	hydrate global growth coefficient [m/s] (Chapitre 4)
$L$	characteristic size of the hydrate particles [m] (Chapitre 4)
$L$	longueur du réacteur tubulaire [m] (Chapitre 6)
$\mathcal{L}$	latent heat of CO <sub>2</sub> hydrate formation [J/mol]
$Le$	nombre de Lewis [-]
$m$	masse du cristal [kg]
$n$	blade number [nb]
$n_w$	nombre d'hydratation [nb]
$n(L)$	number density function [number of hydrate particles/m·m <sup>3</sup> of liquid phase]
$p$	pression du fluide [Pa]
$P$	experimental pressure [Pa]
$P_h$	equilibrium hydrate formation pressure [Pa]
$Q_{sc}$	débit d'injection de la solution injectée au niveau du capillaire de verre [μl/s]
$Q_{sp}$	débit d'injection du solvant pur [μl/s]
$r$	rayon cristallin [m] (Chapitre 2)
$r$	coordonnée radiale [mm] (Chapitre 6)
$r_{crit}$	rayon critique [m]
$r_i$	radius of the inner cylinder [m]

$R$	mean radius of the cylinders [m] (Chapitre 5)
$R$	rayon interne du réacteur tubulaire [m] (Chapitre 6)
$R_1$	resistance of the gas dissolution in the liquid step [s]
$R_{2-3}$	resistance of the hydrate growth in the liquid phase step [s]
$R_4$	resistance of the heat transfer from hydrate surfaces to the bulk of the liquid phase step [s]
$R_5$	resistance of the heat transfer to the environment step [s]
$R_{global}$	global resistance to CO <sub>2</sub> hydrate formation [s]
$Re_i$	Reynolds number [-] (Chapitre 5)
$Re$	Reynolds number [-] (Chapitre 6)
$S$	degré de sursaturation [-] (Chapitre 2)
$S$	inner surface area of the wall of the tank in contact with the liquid [m <sup>2</sup> ] (Chapitre 4)
$S_A$	degré de sursaturation de la solution par rapport au morphe A [-]
$S_B$	degré de sursaturation de la solution par rapport au morphe B [-]
$S_{lim}$	degré de sursaturation limite [-]
$Sc$	nombre de Schmidt [-]
$t$	temps [s]
$t_{diss}$	time required for the concentration of CO <sub>2</sub> in the liquid to increase above the liquid-hydrate equilibrium concentration by the gas dissolution process taking place through the gas-liquid interface [s]
$t_{growth}$	time required for the growth of a macroscopically detectable quantity of gas hydrate [s]
$t_{ind}$	induction time [s]
$t_{nucl}$	time required for stable gas hydrate nuclei to be generated [s]
$t_{plateau}$	temps durant lequel la température du ballon est maintenu constante avant et après chaque refroidissement du contenu du ballon [min]
$T$	experimental temperature [K] (Chapitre 5)
$T$	température du fluide [K] (Chapitre 6)
$T_0$	temperature of the bulk of the liquid at the time at which the heat transfer fluid reaches $T_{sp}$ [K]
$T_{b-init}$	température à laquelle est maintenue le ballon de verre lors de son remplissage [K]
$T_{bulk}$	temperature of the bulk of the liquid phase [K]
$T_e$	temperature of the environment [K] (Chapitre 4)
$T_f$	température de fusion [K]
$T_H$	temperature of the hydrate particle surface [K]
$T_{paroi}$	température de la paroi du réacteur tubulaire [K]
$T_{SP}$	set-point temperature [K] (Chapitre 4)
$T_{SP}$	température d'injection du solvant pur [K] (Chapitre 6)
$T_{sc}$	température de la solution injectée au niveau du capillaire de verre [K]
$T_t$	température de transition polymorphique [K]
$\Delta T_{refr}$	valeur de la diminution de température appliquée au contenu de ballon [K]
$Ta$	Taylor number [-]
$Ta_c$	critical Taylor number [-]
$U$	overall heat transfer coefficient [W/K·m <sup>2</sup> of heat transfer surface]
$\mathbf{v}$	vecteur vitesse [m/s]
$\bar{v}$	vitesse moyenne [m/s]
$v_{max}$	vitesse maximale [m/s]

$\Delta V$	potential difference [V]
$V$	volume of the liquid [m <sup>3</sup> ] (Chapitre 4)
$V$	volume de remplissage du ballon de verre [ml] (Chapitre 6)
$V_m$	volume d'une molécule dans un germe cristallin [m <sup>3</sup> ]
$W_b$	baffle width [m]
$z$	distance par rapport à la sortie du capillaire de verre [mm]
$Z$	coefficient cinétique [nb/m <sup>3</sup> ·s <sup>1</sup> ]
$Z'$	coefficient cinétique [nb/m <sup>3</sup> ·s <sup>1</sup> ]

### *Lettres grecques*

$\alpha$	angle de contact d'un dépôt cristallin formé à la surface d'un substrat donné [rad]
$\alpha$	diffusivité thermique [m <sup>2</sup> /s] (Chapitre 6)
$\gamma_{s,l}$	tension de surface de l'interface entre la phase cristalline et la solution [J/m <sup>2</sup> ]
$\gamma_{s,sub}$	tension de surface de l'interface entre la phase cristalline et le substrat [J/m <sup>2</sup> ]
$\gamma_{sub,l}$	tension de surface de l'interface entre le substrat et la solution [J/m <sup>2</sup> ]
$\dot{\gamma}$	experimental shear rate [s <sup>-1</sup> ] (Chapitre 5)
$\dot{\gamma}$	taux de cisaillement [s <sup>-1</sup> ] (Chapitre 6)
$\dot{\gamma}_{moy}$	taux de cisaillement moyen au sein du réacteur tubulaire [s <sup>-1</sup> ]
$\varepsilon_m$	power input per unit mass [W/kg]
$\theta$	blade angle [°]
$\lambda$	thermal conductivity of liquid water [W/m·K]
$\lambda_{diff-R-qm}$	longueur caractéristique de diffusion sur $R$ de la quantité de mouvement [m]
$\lambda_{diff-R-ch}$	longueur caractéristique de diffusion sur $R$ de la chaleur [m]
$\lambda_{diff-R-mat}$	longueur caractéristique de diffusion sur $R$ de la matière [m]
$\mu$	viscosité dynamique du fluide [Pa·s]
$\mu_2$	second-order moment of the hydrate particle size distribution [m <sup>2</sup> of hydrate particle surface/m <sup>3</sup> of liquid phase] (Chapitre 4)
$\mu_A$	potentiel chimique d'un composé sous la forme de cristaux de morphe A [J/moléc]
$\mu_B$	potentiel chimique d'un composé sous la forme de cristaux de morphe B [J/moléc]
$\mu_c$	potentiel chimique d'une molécule de soluté sous forme cristalline [J/moléc]
$\mu_{gs}$	potentiel chimique d'une molécule de gaz [J/moléc]
$\mu_h$	potentiel chimique d'une unité constitutive d'hydrate [J/unité const]
$\mu_s$	potentiel chimique d'une molécule de soluté en solution [J/moléc]
$\mu_w$	potentiel chimique d'une molécule d'eau [J/moléc]
$\mu^0$	potentiel chimique standard du composé en solution [J/moléc]
$\Delta\mu$	sursaturation [J/moléc]
$\Delta\mu_H$	sursaturation associée à la formation des hydrates de gaz [J/unité const]
$\nu$	kinematic viscosity [m <sup>2</sup> /s] (Chapitre 5)
$\nu$	viscosité cinématique de l'IPAC à température ambiante [m <sup>2</sup> /s] (Chapitre 6)
$\rho$	density of liquid water [kg/m <sup>3</sup> ] (Chapitre 4)
$\rho$	densité de l'IPAC [kg/m <sup>3</sup> ] (Chapitre 6)
$\rho_c$	densité du cristal [kg/m <sup>3</sup> ]

$\rho_l$	density of liquid water [kg/m <sup>3</sup> ]
$\sigma$	sursaturation relative [-]
$\sigma_I$	sursaturation relative par rapport à la solubilité de la forme I [-]
$\sigma_{I,b-init}$	sursaturation relative initiale de la solution collectée dans le ballon de verre en sortie du réacteur tubulaire [-]
$\sigma_{I-30 \rightarrow 25, min}$	sursaturation relative minimale que peut présenter la solution suite à son refroidissement de 30°C à 25°C [-]
$\sigma_{I-35 \rightarrow 30, min}$	sursaturation relative minimale que peut présenter la solution suite à son refroidissement de 35°C à 30°C [-]
$\sigma_{II}$	sursaturation relative par rapport à la solubilité de la forme II [-]
$\sigma_{crit}$	sursaturation critique [-]
$\tau$	tenseur des contraintes visqueuses [Pa]
$\tau_{diff-R-qm}$	temps caractéristique de diffusion de la quantité de mouvement [s]
$\tau_{diff-R-ch}$	temps caractéristique de diffusion de la chaleur [s]
$\tau_{diff-R-mat}$	temps caractéristique de diffusion de la matière [s]
$\phi$	facteur de proportionnalité entre $\Delta G_{crit}$ et $\Delta G'_{crit}$ [-]
$\Omega_i$	rotational speed of the inner cylinder [rad/s]

### *Abréviations*

ANOVA	one-way analysis of variance
CCF	circular Couette flow
CCS	carbon dioxide capture and storage
DTC	distribution en taille des cristaux
H	hydrate
HBCS	hydrate-based carbon dioxide separation
I	glace
IPAC	isopropyl acétate
Lg	phase liquide riche en gaz formant l'hydrate concerné
Lw	phase liquide riche en eau
LZM	largeur de la zone de métastabilité
M	molécule de soluté
MFC	mass flow controller
PA	principe actif
PBTD	down-pumping pitched blade turbine
PFA	perfluoroalkoxy
TPI	turbine à pales inclinées
SD	standard deviation
SZSRP.1	sous-zone de sursaturation relative positive 1
SZSRP.2	sous-zone de sursaturation relative positive 2
THF	tetrahydrofuran
TVF	Taylor vortex flow
V	phase gazeuse riche en gaz formant l'hydrate concerné
WVF	wavy vortex flow

## CHAPITRE 1 INTRODUCTION

De nos jours, la cristallisation en solution est une opération unitaire essentielle du génie chimique. Fondamentalement, elle consiste à produire un solide cristallin à partir d'un composé dissous, généralement appelé « soluté », dans un solvant liquide.<sup>[1]</sup> L'intérêt principal de cette opération réside dans le fait qu'elle permet, via la production de cristaux, de réaliser la purification du soluté et sa séparation du solvant en une seule étape.<sup>[2, 3]</sup> De plus, cette opération présente une haute efficacité et des coûts d'investissement et d'opération relativement faibles.<sup>[2, 3]</sup> Elle est utilisée dans le processus de production d'une large gamme de substances allant des produits à haute valeur ajoutée (e.g. pharmaceutiques et de la chimie de spécialité) aux produits chimiques de grande consommation (e.g. bicarbonate de soude et sulfate d'ammonium).<sup>[4]</sup> À l'échelle industrielle, cette opération est mise en œuvre dans des cristallisoirs dont le design, le mode opératoire et la production varient en fonction du secteur d'activité qui y recourt. Dans le secteur des produits à haute valeur ajoutée, la cristallisation est classiquement réalisée au sein de cuves agitées opérées de manière discontinue avec une production allant de moins d'une tonne à plusieurs tonnes par jour.<sup>[5]</sup> Dans le secteur des produits de grande consommation, les cristallisoirs utilisés ont généralement des designs plus variés et complexes, sont utilisés de manières continues et ont une production pouvant atteindre plusieurs dizaines de tonnes par jour.<sup>[5]</sup>

À l'instar des autres opérations unitaires du génie chimique, les considérations principales qui guident la conception d'une opération de cristallisation industrielle concernent la maîtrise de la qualité du produit et la maximisation de la rentabilité économique de l'opération.<sup>[4]</sup>

Les caractéristiques importantes, en termes de critères de qualités, des cristaux produits à l'issue d'une opération de cristallisation sont la pureté, la forme cristalline, la distribution en taille des cristaux (DTC) et la morphologie. Ces caractéristiques sont importantes dans le sens où, d'une part, elles influencent le coût et l'efficacité des opérations situées en aval de l'opération de cristallisation (e.g. filtration, séchage, broyage, conditionnement) et, d'autre part, elles conditionnent prioritairement l'aptitude des cristaux à satisfaire les spécifications requises par l'application finale. Afin de parvenir à la maîtrise, i.e. au contrôle et à la prédiction, de la qualité des cristaux produits, une caractérisation et une compréhension de l'effet qu'ont les conditions opératoires sur les caractéristiques importantes des cristaux sont cruciales.<sup>[1, 4, 6]</sup>

La source principale de rentabilité d'une opération de cristallisation, si on exclut la minimisation des coûts d'investissement associés au design, à la construction et à l'installation d'un cristalliseur (le plus souvent rentabilisés du fait de la durée de vie relativement longue de ce type d'installation), est la minimisation des coûts d'opération (e.g. utilités, maintenances, personnel). La minimisation de ces coûts implique une optimisation de la productivité et du rendement de l'opération. Encore une fois, l'optimisation de ces deux grandeurs ne peut être atteinte que par une caractérisation et une compréhension de l'effet qu'ont sur elles les conditions opératoires.<sup>[1, 4, 6]</sup>

Le poids respectif accordé aux considérations mentionnées ci-dessus varie en fonction du secteur d'activité mettant en œuvre l'opération de cristallisation dans son processus de production. Ainsi dans les secteurs produisant des produits à hautes valeurs ajoutées, la maîtrise de la qualité des cristaux est primordiale. En effet, les applications rencontrées dans ce type de secteurs nécessitent des cristaux dont les caractéristiques répondent à des exigences strictes.<sup>[7]</sup> De plus, dans ce type de secteur, la rentabilité économique de l'opération est directement assurée par le prix de vente élevé du produit final, en comparaison duquel les coûts d'opération, déjà faibles du fait des taux de production restreints, représentent une quantité négligeable.<sup>[8]</sup> En ce qui concerne les secteurs de produits de grande consommation, la qualité des cristaux est moins importante mais la diminution des coûts d'opération est critique. Effectivement, le taux de production global très élevé de ce type de produits implique un prix de vente relativement faible au regard duquel les coûts d'opération sont significatifs.<sup>[8]</sup> Ainsi, une diminution de ces coûts a pour conséquence d'augmenter la rentabilité économique de l'opération par l'impact positif qui en résulte au niveau de la marge bénéficiaire du producteur.<sup>[8]</sup>

Les conditions opératoires dans lesquelles une opération de cristallisation est menée déterminent la qualité des cristaux, la productivité et le rendement de cette opération par le biais de l'influence que ces conditions ont sur les sous-mécanismes qui composent le phénomène de cristallisation en solution.<sup>[1, 4, 6]</sup>

De manière générale, le phénomène de cristallisation en solution se compose d'un certain nombre de sous-mécanismes dont les deux principaux sont la germination et la croissance. La germination est le mécanisme par lequel la formation d'un cristal est amorcée. Elle correspond à la naissance au sein de la solution, du fait de fluctuations locales favorables de concentration en

soluté, de ce qu'on appelle un germe. Un germe peut se définir comme la plus petite entité cristalline stable, par rapport à sa dissolution, au sein de la solution cristallisante. Une fois créé, un germe agit comme un centre de cristallisation sur lequel les molécules de soluté vont venir se déposer par le mécanisme de croissance. La croissance est le mécanisme qui conduit à l'augmentation de la taille des cristaux. De manière générale, ce mécanisme se compose d'une première étape de transfert des molécules dissoutes au sein de la solution vers la surface des cristaux, suivie d'une étape d'intégration de ces molécules à cette surface. Les mécanismes de germination et de croissance se caractérisent principalement par l'intensité avec laquelle ils prennent place. Cette intensité est généralement désignée sous le terme de « cinétique ». Typiquement, les cinétiques de germination et de croissance rendent respectivement compte du nombre de germes générés par unité de temps et de volume de solution et de l'accroissement de la taille caractéristique des cristaux par unité de temps.<sup>[1, 4, 6]</sup>

Lors d'une opération de cristallisation en solution, les cinétiques de germination et de croissance ont une importance cruciale. La cinétique de germination est principalement responsable de l'issue des caractéristiques critiques des cristaux produits. Pour les opérations de cristallisation menées en mode batch, cette cinétique détermine également le temps nécessaire à l'apparition des premiers cristaux au sein d'une solution amenée dans un état thermodynamique favorable à la cristallisation, généralement appelé « temps d'induction », et donc le temps nécessaire au démarrage proprement dit de l'opération. Généralement, pour des raisons de productivité, le temps d'induction est une quantité que l'on souhaite minimiser. La cinétique de croissance, quant à elle, conditionne en grande partie la vitesse à laquelle la masse cristalline est générée. Généralement, à nouveau pour des raisons de productivité, la vitesse à laquelle la masse cristalline est générée est une quantité que l'on souhaite maximiser. Ces deux cinétiques sont largement dépendantes des conditions opératoires dans lesquelles la cristallisation prend place. Ainsi, elles sont influencées par les variables thermodynamiques du système (typiquement, la concentration en soluté, la température et la tension de surface entre le solide cristallin et la solution). De plus, elles sont également influencées de manière complexe par les différents phénomènes de transfert de quantité de mouvement, d'énergie et de matière (prenant invariablement place lors d'une opération de cristallisation) du fait des interactions qui existent entre ces phénomènes et les sous-mécanismes auxquels ces cinétiques sont associées. Dès lors, la caractérisation de l'effet des variables thermodynamiques sur ces deux cinétiques et la

compréhension de l'influence qu'ont sur elles les différents phénomènes de transfert mentionnés ci-dessus sont donc des éléments critiques pour la prédiction et le contrôle de la qualité des cristaux produits, ainsi que pour le dimensionnement d'installations de cristallisation industrielles performantes en termes de productivité et de rendement.<sup>[6]</sup>

Bien que des procédés de cristallisation en solution en l'absence d'écoulement forcé puissent être rencontrés, la majorité des opérations de cristallisation industrielles impliquent une mise en mouvement de la solution/suspension.<sup>[9]</sup> D'une part, la présence d'un écoulement permet de répondre, partiellement, à un certain nombre de considérations classiques de l'ingénierie des procédés. Tout d'abord, sous certaines conditions, un écoulement permet d'assurer le mélange du contenu du cristalliseur, c'est-à-dire une uniformité spatiale des différentes caractéristiques de la solution/suspension (e.g. température, concentration en soluté, fraction solide), ce qui, en retour, bénéficie à l'uniformité des caractéristiques des cristaux produits.<sup>[9]</sup> De plus, la présence d'un écoulement favorise les transferts de chaleur et de matière au sein de la solution,<sup>[10]</sup> ce qui a pour conséquence d'améliorer la productivité de l'opération.<sup>[6]</sup> D'autre part, un écoulement peut également servir à convoier la solution/suspension dans les différentes parties du procédé de cristallisation (e.g. échangeur de chaleur externe, cristalliseurs en séries, conduite d'alimentation).<sup>[9]</sup>

De nombreuses études ont mis en évidence que les conditions d'écoulement influencent significativement les cinétiques de cristallisation.<sup>[3, 7, 11, 12]</sup> Cette influence découle de l'effet de l'écoulement sur les différents phénomènes de transfert, mentionnés ci-dessus, dont dépendent grandement ces cinétiques. Néanmoins, une compréhension profonde de la nature de cette influence n'a, à l'heure actuelle, pas encore été atteinte. Ce manque de compréhension peut être imputé à la difficulté, passée et présente, d'appréhender dans son ensemble la complexité des couplages existant à la fois entre l'écoulement et les phénomènes de transfert et entre les phénomènes de transfert et le phénomène de cristallisation. Ainsi, lors du développement d'une opération de cristallisation, les considérations qui guident la conception des conditions d'écoulement se limitent généralement à celles classiques de l'ingénierie des procédés, partiellement énoncées ci-dessus, en réponse desquelles des règles génériques sont appliquées.<sup>[13]</sup> Cependant, des problèmes, tant au niveau du procédé que du produit, survenant typiquement lors de la montée en échelle de cette opération, voire même à l'échelle du laboratoire, forcent bien souvent les personnes engagées dans le développement d'une telle opération à se pencher sur les



liens spécifiques existant entre l'écoulement et les cinétiques de cristallisation du système mis en œuvre.<sup>[6, 14-16]</sup> Cette examen est alors généralement réalisé de manière empirique par une procédure d'essais-erreurs lourde en temps (retard de la mise sur le marché du produit) et en produit consommé (parfois très cher et/ou indisponible en grande quantité au début du développement du procédé).<sup>[6, 14-16]</sup>

Parallèlement au fait qu'il peut causer des problèmes tant au niveau du procédé que du produit, le manque de connaissance au sujet de l'effet de l'écoulement sur les cinétiques de cristallisation fait, qu'à l'heure actuelle, cet effet est rarement utilisé de manière à en tirer le meilleur avantage.<sup>[17]</sup> Effectivement, de par leur effet sur les cinétiques de germination et de croissance, les conditions d'écoulement présentent un potentiel en tant que moyen de contrôle de la qualité des cristaux produits et d'optimisation de la productivité et du rendement. Néanmoins, le faible degré de compréhension passé et actuel au sujet de cet effet n'a pas encore réellement permis l'évaluation de la portée de ce potentiel et encore moins sa pleine exploitation.

En ce qui concerne la cinétique de germination, le contrôle et la prédiction de son intensité en présence d'un écoulement restent encore extrêmement difficiles. Au sein des écoulements typiquement présents dans les cristallisoirs conventionnels, les différentes échelles du mélange (micro-, méso-, et macro-mélange), de par leurs effets sur les transferts d'énergie et de matière, déterminent, de façon non triviale, la distribution spatiale de la température et de la concentration, deux grandeurs envers lesquelles la cinétique de germination présente une dépendance extrême.<sup>[9]</sup> De plus, un certain nombre d'études expérimentales ont mis en évidence que la présence d'un écoulement peut également influencer la cinétique de germination de par son effet sur le transfert de quantité de mouvement.<sup>e.g. [9, 18-22]</sup> Par exemple, un effet communément rapporté est la diminution du temps d'induction de la cristallisation avec l'augmentation de l'intensité de l'écoulement au sein duquel elle prend place. Néanmoins, seul un nombre relativement restreint de ces études s'adressent spécifiquement à l'influence du transfert de quantité de mouvement sur le phénomène de germination. Typiquement, celles qui n'ont pas pour objet spécifique l'étude de cette influence ne fournissent pas les informations nécessaires à une interprétation pertinente. Les autres, plus ciblées, même si elles fournissent des renseignements plus complets, ne sont généralement pas réalisées dans des dispositifs expérimentaux qui se prêtent à un examen approprié de cet effet, empêchant à nouveau toute interprétation fondée de leurs résultats. Ainsi, ces études sont fréquemment réalisées dans des dispositifs au sein desquels les différentes

composantes de l'écoulement susceptibles d'affecter la cinétique de germination (e.g. les contraintes de cisaillement et l'énergie dissipée par unité de volume) sont présentes dans une gamme de valeur trop étendues, ou bien au sein desquelles les conditions d'écoulement ne sont pas maîtrisées, ou encore qui ne permettent pas une mesure précise de cette cinétique. La nature de l'influence du transfert de quantité de mouvement sur le phénomène de germination reste donc encore mal comprise et incertaine.

Pour ce qui est de la cinétique de croissance, la nature de l'influence et l'effet qu'ont sur elle les conditions d'écoulement sont relativement bien compris. Globalement, en présence d'un écoulement, la cinétique de croissance augmente avec l'augmentation de l'intensité de cet écoulement en raison de l'accélération des phénomènes de transfert de matière et de chaleur qu'entraîne cette augmentation,<sup>[1, 4, 6]</sup> e.g. au niveau du transfert des molécules de soluté du cœur de la solution jusqu'à la surface des cristaux. Néanmoins, dans la littérature cet effet est quasiment systématiquement rapporté en termes de l'effet de la variation d'un unique paramètre caractérisant l'intensité de l'écoulement, bien souvent spécifique au dispositif expérimental utilisé (e.g. vitesse de rotation d'un mobile d'agitation donné). Ce fait rend difficile l'identification des composantes de l'écoulement ayant un effet marqué sur cette cinétique, i.e. celles qui, indépendamment du type de dispositif utilisé, pourraient être mise à profit pour améliorer la productivité et le rendement de l'opération.

La réalisation du présent travail est motivée par le potentiel que représente l'approfondissement des connaissances relatives à l'influence des conditions d'écoulement au sein des cristallisoirs sur la cristallisation en solution, vis-à-vis de la rationalisation de la mise en œuvre de ce phénomène à l'échelle industrielle.

Ce travail se compose de deux parties principales.

La première partie de ce travail entend étudier l'effet des conditions d'écoulement sur les cinétiques de cristallisation en solution (germination et croissance). Le cas pratique de cette première partie est la cristallisation d'hydrates de dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ), une solution émergente pour la capture et la séquestration du  $\text{CO}_2$  (gaz à effet de serre majeur). La réalisation de cette partie du travail est motivée par le potentiel que représente la manipulation des conditions d'écoulement présentes au sein des réacteurs de formation d'hydrates de  $\text{CO}_2$  en tant

que moyen économique et pratique d'augmentation du taux de formation des hydrates de  $\text{CO}_2$  (écoulement et cinétique de croissance) et de diminution du temps d'induction nécessaire à l'enclenchement de cette formation (écoulement et cinétique de germination). L'augmentation du taux de formation des hydrates de  $\text{CO}_2$  et la diminution du temps nécessaire à l'enclenchement de cette formation sont deux impératifs à l'expansion industrielle des techniques de capture et de séquestration du  $\text{CO}_2$  basées sur la formation d'hydrates de  $\text{CO}_2$ . L'étude de l'effet des conditions d'écoulement sur la cinétique de croissance des hydrates de  $\text{CO}_2$  est réalisée à l'aide d'un dispositif permettant à la fois de former des hydrates dans des conditions d'écoulement variées et d'aisément mesurer le taux avec lequel cette formation prend place. L'étude de l'effet des conditions d'écoulement sur la cinétique de germination des hydrates de  $\text{CO}_2$  est réalisée à l'aide d'un dispositif permettant à la fois de former des hydrates dans des conditions d'écoulement contrôlées quasiment homogènes et d'aisément mesurer le temps d'induction nécessaire à cette formation.

La seconde partie de ce travail se penche sur le développement d'une stratégie permettant d'améliorer le contrôle des procédés de cristallisation de substances pouvant cristalliser sous plusieurs formes cristallines, et ce, relativement à la forme cristalline générée au cours et à l'issue de ces procédés. Le cas pratique de cette partie du travail est le développement d'un procédé de cristallisation en solution par refroidissement en mode batch d'un principe actif, récemment développé par la société pharmaceutique UCB, présentant deux formes cristallines connues. L'accomplissement de cette partie du travail est motivé par le fait qu'une étude approfondie, préalable au présent travail et réalisée par UCB, a révélé que la conduite de cette opération de manière standard est peu reproductible, qu'elle permet difficilement de générer exclusivement et directement la forme cristalline d'intérêt et qu'elle peut conduire, de manière peu prédictible, à une prise en masse de la solution cristallisante. Le procédé envisagé est basé sur la production de germes cristallins de la forme d'intérêt au sein d'un réacteur tubulaire, suivie d'une croissance de ces germes en milieu agité contrôlé en température. Au sein du réacteur tubulaire exploité, les propriétés particulières de l'écoulement mis en œuvre permettent d'y contrôler finement l'allure des champs de température et de concentration et, de manière inédite, de circonscrire l'apparition de cristaux à la partie centrale de l'écoulement (afin de prévenir tout phénomène d'incrustation de la paroi interne du réacteur et garantir son bon fonctionnement sur de longues périodes de temps).

## CHAPITRE 2 REVUE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE

Afin d'être à même d'appréhender l'effet de l'écoulement sur la cristallisation en solution, il convient d'introduire un certain nombre de notions théoriques au sujet de ce phénomène. Ces notions sont présentées au point 2.1. Ce point présente également, de manière succincte, la méthode de cristallisation en solution la plus répandue dans l'industrie pharmaceutique, à savoir la cristallisation en solution par refroidissement opérée de manière discontinue avec ou sans ensemencement (cfr. point 2.1.5).

La formation des hydrates de gaz peut être assimilée à de la cristallisation en solution. Néanmoins, elle présente un certain nombre de spécificités qu'il convient d'introduire pour être à même de comprendre l'effet de l'écoulement sur son déroulement. Ces spécificités font l'objet du point 2.2.

Le point 2.3 établit la frontière des connaissances au sujet de l'effet de l'écoulement sur les cinétiques de germination et de croissance. Ce point a pour cas pratique les hydrates de gaz.

### 2.1 Aspects théoriques généraux de la cristallisation en solution

Le phénomène de cristallisation en solution peut être décrit en trois étapes principales. La première étape consiste en l'établissement de la « sursaturation » ou force motrice de la cristallisation. La deuxième étape réside dans la formation de cristaux infinitésimaux au sein de la solution sursaturée, communément qualifiés d'« embryons », de « nuclei » ou de « germes cristallins » (termes retenus dans la suite) qui vont servir d'amorces à la cristallisation. Cette deuxième étape est appelée « germination » (terme retenu dans la suite) ou « nucléation ». La troisième étape réside en la croissance de ces germes au sein de la solution.

#### 2.1.1 Solubilité, sursaturation, temps d'induction et limite de zone de métastabilité

Considérons un couple soluté – solvant liquide formant une solution liquide donnée. Pour que le soluté cristallise au sein de la solution, il est essentiel que celle-ci ait atteint l'état de sursaturation. Cet état correspond à une situation de non-équilibre thermodynamique, où la concentration du soluté  $C$ , dépasse sa « solubilité ». Également appelée « concentration de

saturation », la solubilité d'un soluté dans un solvant est le nombre maximal de moles (ou la masse maximale) de soluté que l'on peut dissoudre dans une unité de volume (ou dans une unité de masse, ou dans une mole) de ce solvant. On l'exprime souvent en moles de soluté par litre de solution. La solubilité est une fonction de la température et de la pression. A pression fixée, on la note par exemple  $C^*(T)$ , où  $T$  [K] est la température de la solution. La solubilité est donc également la concentration en soluté dans une solution en équilibre thermodynamique avec des cristaux macroscopiques de ce soluté (lorsque cet équilibre est atteint, la solution contient la quantité maximale de soluté qu'elle peut contenir).

La démarche adoptée pour rendre compte du processus de cristallisation au sein d'une solution donnée est généralement l'établissement de la « courbe de solubilité » du soluté dans le solvant (Figure 2.1).

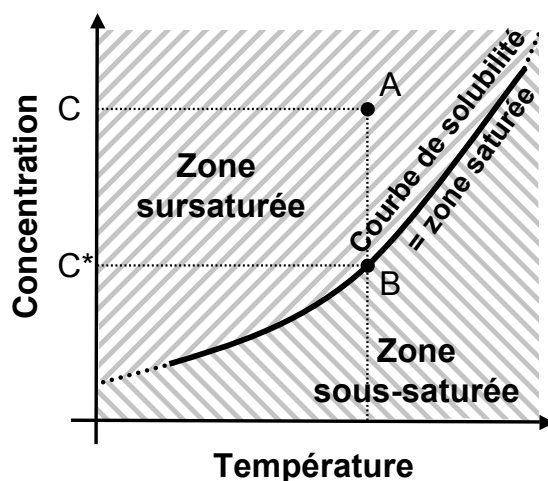


Figure 2.1 – Allure typique d'une courbe de solubilité et de l'emplacement des zones sous-saturée et sursaturée.

Cette courbe est la représentation graphique de la fonction  $C^*(T)$  dans un plan température-concentration en soluté dans le solvant. A une pression donnée, une solution est représentée par un point dans ce plan. L'augmentation de la solubilité avec la température, telle que représentée sur la Figure 2.1, est une tendance que manifestent la plupart des solutions.<sup>[6]</sup> Lorsque la concentration en soluté dans la solution est égale à la solubilité, la solution est dite « saturée ». Lorsque cette concentration est supérieure à la valeur de la solubilité correspondante à la température de la solution, la solution est dite « sursaturée » et lorsqu'elle est inférieure à cette valeur, la solution est dite « sous-saturée ». Dans le plan température-concentration en soluté, les

zones situées au-dessus et en dessous de la courbe de solubilité sont donc respectivement appelées « zone sursaturée » et « zone sous-saturée ».

La zone sursaturée donne les couples de température-concentration en soluté de la solution pour lesquels la cristallisation est favorable d'un point de vue thermodynamique. Lorsque l'état de sursaturation de la solution est établi à une température donnée, comme pour une solution représentée par le point A sur la Figure 2.1, la solution va tendre à retourner à l'état d'équilibre, représenté sur la Figure 2.1 par le point B situé sur la courbe de solubilité et ayant la même abscisse que le point A. Des cristaux seront dès lors créés afin de diminuer la concentration en soluté de la solution, et ce, tant que celle-ci n'aura pas atteint la solubilité.

La zone sous-saturée, quant à elle, indique les couples de température-concentration en soluté de la solution pour lesquels la cristallisation est impossible. Si du soluté sous forme cristalline est ajouté ou présent dans une solution sous-saturée, il aura tendance à se dissoudre.

La sursaturation,  $\Delta\mu$  [J.moléc<sup>-1</sup>], est la force motrice du phénomène de cristallisation et est définie par l'expression suivante :

$$\Delta\mu = \mu_s - \mu_c = k_b T \ln\left(\frac{a}{a^*}\right) = k_b T \ln(S), \quad (2.1)$$

où  $\mu_s$  et  $\mu_c$  [J.moléc<sup>-1</sup>] sont respectivement les potentiels chimiques d'une molécule de soluté en solution et sous forme cristalline,  $k_b$  [J.moléc<sup>-1</sup>.K<sup>-1</sup>] est la constante de Boltzmann,  $T$  [K] la température absolue,  $a$  et  $a^*$  sont respectivement l'activité réelle des molécules de soluté en solution et l'activité des molécules de soluté en solution lorsque le système est à l'équilibre et  $S$  est le « degré de sursaturation ».  $\mu_c$  est une fonction de la température et  $\mu_s$  est une fonction de la température et de la concentration en soluté dans la solution. Pour des solutions suffisamment diluées et des cristaux non-ioniques  $S$  s'écrit :

$$S = \frac{C}{C^*}, \quad (2.2)$$

où  $C$  [mol.l<sup>-1</sup>] est la concentration réelle de la solution et  $C^*$  [mol.l<sup>-1</sup>] est la solubilité.

Quand la sursaturation/le degré de sursaturation est positive/supérieur à l'unité, nulle/égal à l'unité ou négative/inférieur à l'unité, la solution est respectivement sursaturée et la formation de

cristaux est possible, saturée et le système est à l'équilibre ou sous-saturée et les cristaux ne peuvent se former et se dissolvent s'ils sont présents.

Plutôt que par le degré de sursaturation,  $S$ , la sursaturation,  $\Delta\mu$ , d'une solution peut aussi être quantifiée par la « sursaturation absolue »,  $\Delta C$ , et la « sursaturation relative »,  $\sigma$ , dont les expressions sont respectivement données par :

$$\Delta C = C - C^*, \quad (2.3)$$

et

$$\sigma = \frac{\Delta C}{C^*} = S - 1. \quad (2.4)$$

Des trois façons de quantifier la sursaturation, seule  $\Delta C$  (équation (2.3)) possède éventuellement des unités, les deux autres (équations (2.2) & (2.4)) étant adimensionnelles. Pour ces trois expressions, la valeur de sursaturation obtenue est dépendante des unités utilisées pour exprimer la concentration.<sup>[6]</sup>

L'état de sursaturation nécessaire à la formation de cristaux de soluté au sein d'une solution peut être généré de différentes manières. Deux méthodes sont classiquement utilisées. La première consiste à refroidir la solution en dessous de sa température de solubilité et est utilisée dans le cas où la solubilité du soluté augmente fortement avec la température. La seconde, consiste à évaporer le solvant de la solution à température constante de manière à augmenter la concentration du soluté jusqu'à une valeur supérieure à la solubilité et est utilisée lorsque la solubilité varie peu avec la température.

Au sein d'une solution claire, i.e. exempte de cristaux de soluté, la réalisation d'un état de sursaturation n'est pas une condition suffisante pour l'apparition instantanée de cristaux de soluté. En effet, des considérations tenant au caractère stochastique de la première étape de ce phénomène, la germination (voir point suivant), font qu'un certain « temps d'induction », dépendant entre autres de la sursaturation est nécessaire à l'apparition significative de cristaux. Néanmoins, au-delà d'un certain degré de sursaturation, le temps d'induction devient très court et l'apparition des cristaux est considérée comme prenant place de manière instantanée. Dès lors, deux types d'état de sursaturation sont donc généralement définis : une solution sursaturée donnant ou ne donnant pas lieu instantanément à de la cristallisation est respectivement qualifiée de « labile » ou « métastable ». Par conséquent, pour que l'étude d'un processus donné de

cristallisation en solution soit complète, la limite entre la « zone métastable » et la « zone labile » de la zone sursaturée doit être établie. Cette limite est généralement appelée « limite de zone de métastabilité » ou encore « courbe de sursaturation ». Cette courbe est le plus souvent représentée sur le même graphique que celui sur lequel est représentée la courbe de solubilité (Figure 2.2). La courbe de sursaturation donne à une température donnée la concentration en soluté à dépasser, ou à une concentration en soluté donnée la température en dessous de laquelle se placer, pour que le degré de sursaturation soit suffisant pour que le phénomène de cristallisation ait lieu de manière instantanée.

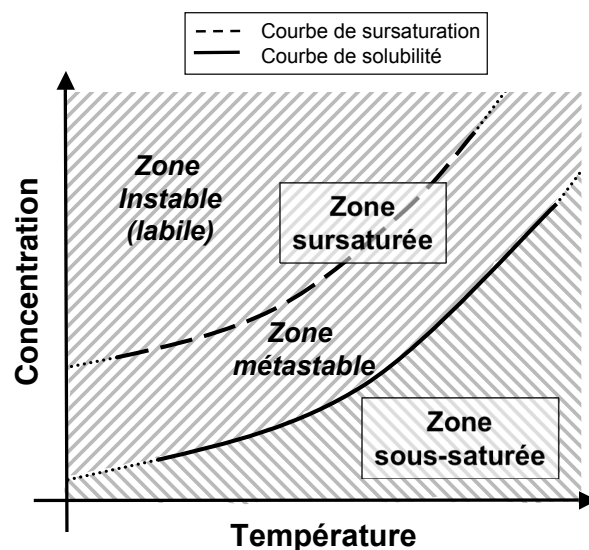


Figure 2.2 – Allure typique des courbes de solubilité et de sursaturation, et de l'emplacement des zones métastable et instable (labile).

Contrairement à la courbe de solubilité d'une solution, qui peut être déterminée avec précision (du moins en théorie), la courbe de sursaturation n'est pas aussi bien définie. En effet, à l'instar du temps d'induction, l'emplacement de cette courbe est fortement affecté par, entre autres choses, la vitesse à laquelle la sursaturation est générée, par l'intensité de l'agitation, ainsi que par la présence éventuelle d'impuretés, etc.<sup>[6]</sup>



## 2.1.2 Germination

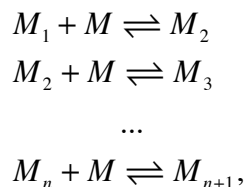
Deux mécanismes principaux de germination sont généralement décrits dans la littérature: la « germination primaire » et la « germination secondaire ».

La germination primaire désigne le mécanisme de germination durant lequel des germes de la phase cristalline considérée apparaissent dans une solution initialement exempte de cette même phase. Cette germination primaire pourra être de « type homogène », si les cristaux se forment spontanément dans le volume de la solution, ou de « type hétérogène », si les cristaux se forment à la surface d'une phase solide (autre que la phase cristalline considérée) comme les parois du contenant, la surface de particules étrangères en suspension, ou la surface d'un agitateur éventuel.

La germination secondaire, quant à elle, recouvre le mécanisme de germination où la création de germes est induite par la présence préalable dans la solution de cristaux de la même espèce. Elle est dite « surfacique », si elle résulte de l'arrachement de germe en surface des cristaux initialement présents, de « contact », si les germes apparaissent suite à des collisions des cristaux existants sur les parois du cristalliseur, sur les pales de l'agitateur ou entre eux, ou « apparente », si des germes sont issus de débris cristallins libérés lors d'un ensemencement de la solution.<sup>[23]</sup>

### 2.1.2.1 Germination primaire homogène

Lorsqu'elles sont en solution, les molécules de soluté se déplacent de manière aléatoire au sein de celle-ci et finissent par entrer en contact et interagir ; au plus la concentration en soluté et donc la sursaturation de la solution sont élevées, au plus ce phénomène a de chances de se produire. De petits amas de quelques molécules plus ou moins stables peuvent donc exister en solution. La création de tels amas est vraisemblablement due à une série d'additions bimoléculaires telle que décrite par la séquence de réactions suivante<sup>[1, 6]</sup> :



où  $M$  est une molécule de soluté et l'indice  $n$  le nombre de molécule dans l'amas.

Ainsi, par ces additions successives de molécules, de petits agrégats peuvent être formés et, le cas échéant, conduire à la création de petites structures cristallines. La poursuite de l'accroissement

de la taille de ces structures ne peut se faire que dans des régions où la sursaturation est localement plus élevée (voir ci-dessous) du fait de fluctuations locales favorables de concentration/densité en soluté.<sup>[24]</sup> De ce fait, plutôt que de croître, un grand nombre de ces amas ou structures cristallines se redissolvent en raison de leur caractère instable. Néanmoins, si les conditions sont propices, un amas de molécules peut atteindre une certaine taille critique à partir de laquelle il est en équilibre instable avec la solution mais où toute addition supplémentaire de molécule mènera à la germination et à la croissance consécutive du germe formé.

La théorie classiquement utilisée pour expliquer ce phénomène de germination primaire homogène est présentée ci-dessous. Elle est basée sur un traitement de la condensation d'une vapeur en un liquide étendu à la cristallisation en solution.<sup>[1, 6]</sup>

Une variation d'énergie libre de Gibbs,  $\Delta G$  [J], peut être associée à la formation d'un germe cristallin dans une solution. Elle est généralement décrite comme la somme de deux contributions. Ces deux contributions sont respectivement dues à la création d'un volume et d'une interface (solide-liquide) qu'implique la formation d'un germe cristallin au sein d'une solution. Cette variation d'énergie libre peut, en considérant que le germe a une forme sphérique de rayon  $r$  [m], être exprimée par la relation suivante :

$$\Delta G = - \underbrace{\frac{4\pi r^3}{3V_m} k_b T \ln(S)}_{\Delta G_v} + \underbrace{4\pi r^2 \gamma_{s,l}}_{\Delta G_s} , \quad (2.5)$$

où  $\Delta G_v$  et  $\Delta G_s$  [J] sont respectivement la variation d'énergie libre associée à la création du volume cristallin et de l'interface solide/liquide,  $V_m$  [m<sup>3</sup>] est le volume d'une molécule dans le germe et  $\gamma_{s,l}$  [J.m<sup>-2</sup>] est la tension de surface de l'interface entre la phase cristalline et la solution.

Les deux termes dans le membre de droite de l'équation (2.5) sont de signes opposés et dépendent de manière différente de  $r$ . La Figure 2.3 montre l'allure typique de leurs valeurs respectives ainsi que celle de la valeur de la variation d'énergie libre associée à la formation d'un germe cristallin, égale à leur somme, en fonction de  $r$ . La somme de ces deux termes est d'abord dominée par la contribution de la variation d'énergie libre associée à la création de l'interface solide/liquide et ensuite par celle associée à la création du volume cristallin. La variation d'énergie libre associée à la formation d'un germe cristallin passe donc par un maximum. Cette

valeur maximale appelée « énergie d'activation critique »,  $\Delta G_{crit}$  [J], correspond à la formation d'un germe de taille critique dont le rayon est appelé « rayon critique »,  $r_{crit}$  [m].

La valeur du rayon critique peut être trouvée en maximisant  $\Delta G$  par rapport à  $r$ . Elle est égale à :

$$r_{crit} = \frac{2V_m \gamma_{s,l}}{k_b T \ln(S)}. \quad (2.6)$$

En injectant cette dernière expression dans l'équation (2.5), on obtient l'expression de l'énergie d'activation critique :

$$\Delta G_{crit} = \frac{16\pi V_m^2 \gamma_{s,l}^3}{3(k_b T \ln(S))^2}. \quad (2.7)$$

Cette énergie d'activation critique représente la barrière énergétique à franchir pour donner naissance à un germe ayant un rayon égal au rayon critique.

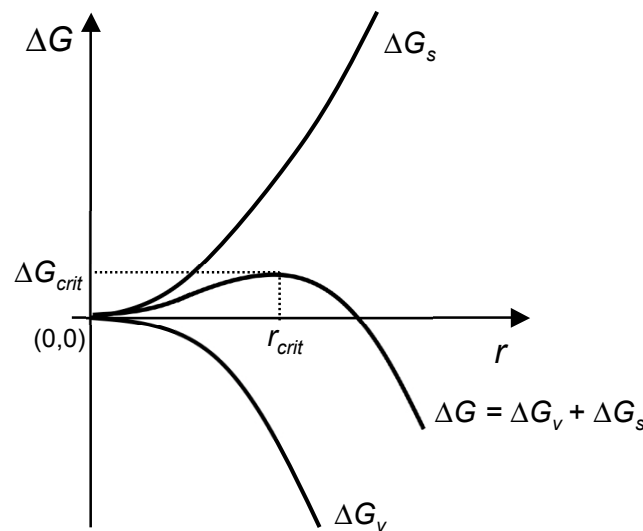


Figure 2.3 – Allure typique de  $\Delta G$ ,  $\Delta G_v$  et  $\Delta G_s$  en fonction de  $r$ .

L'état dans lequel se trouve un germe de taille critique correspond à un équilibre instable. En effet, l'adjonction d'une molécule à sa structure conduira à sa croissance spontanée, alors que la perte d'une de ses molécules mènera à sa dissolution spontanée, étant donné qu'une diminution ou une augmentation de son rayon sera associée à une réduction de l'énergie libre du système germe + solution environnante (Figure 2.3).

Ainsi au sein d'une solution sursaturée, où la cristallisation est favorable d'un point de vue thermodynamique, un surcroît d'énergie suffisant sera requis pour permettre aux molécules de

soluté de former un germe de taille critique capable de croître. Le surcroît d'énergie trouve son origine, comme expliqué précédemment, dans le fait que bien que le niveau d'énergie d'une solution soit constant à pression et température constante, cela ne veut pas dire qu'il soit le même partout.<sup>[6]</sup> Il existe des fluctuations locales d'énergies associées à des fluctuations locales de concentration, qui créent des zones hautement sursaturées où le niveau d'énergie augmente temporairement.<sup>[24]</sup>

La vitesse ou « fréquence de germination »,  $J$  [nb.m<sup>-3</sup>.s<sup>-1</sup>], donnant le nombre de germes créés, i.e. le nombre d'agrégats de molécules capables d'atteindre le cap du rayon critique, par unité de temps et de volume, est souvent exprimée sous la forme d'une loi d'Arrhenius:

$$J = Z \exp\left(-\frac{\Delta G_{crit}}{k_b T}\right) = Z \exp\left(-\frac{16\pi V_m^2 \gamma_{s,l}^3}{3k_b^3 T^3 (\ln S)^2}\right), \quad (2.8)$$

où  $Z$  [nb.m<sup>-3</sup>.s<sup>-1</sup>] est un coefficient cinétique proportionnel, entre autres, à la fréquence d'attachement des molécules aux germes.<sup>[25]</sup>

La Figure 2.4 montre l'allure typique de la fréquence de germination en fonction du degré de sursaturation.

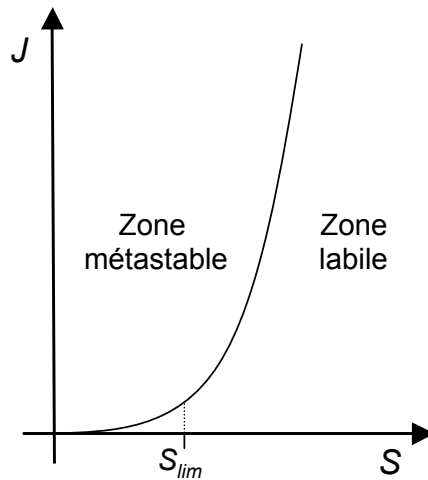


Figure 2.4 – Allure typique de la courbe de fréquence de germination,  $J$ , en fonction du degré de sursaturation,  $S$ . Figure adaptée de Puel *et al.*<sup>[23]</sup>.

Cette figure met en évidence l'existence d'un « degré de sursaturation limite »,  $S_{lim}$ , au-dessous duquel la germination est très faible et au-dessus duquel elle devient très élevée. Dès lors, le sens de la division de la zone de sursaturation en zone labile et métastable par la courbe de

sursaturation (Figure 2.2) devient évident. La zone métastable est une zone dans laquelle la fréquence de germination est quasiment nulle bien que la solution soit sursaturée et où dès lors, toute germination est improbable. Elle sera d'autant plus étendue que la sursaturation limite sera grande. La zone labile, quant à elle, est une zone où étant donné les fréquences de germination très élevées, la germination est quasiment instantanée.

### 2.1.2.2 Germination primaire hétérogène

L'occurrence de la germination primaire homogène au sein d'une solution, décrite dans le point précédent, est généralement considérée comme étant un phénomène peu fréquent.<sup>[6, 23]</sup> En effet, lors des procédés de cristallisation, la présence inévitable de corps étrangers ou de surfaces ayant une certaine « affinité » avec les molécules de solutés fait que la germination est le plus souvent induite à des valeurs de sursaturation inférieures à celles nécessaires à la germination primaire homogène. Lorsque, dans ce cas, la germination se produit sur la surface d'une phase solide autre que la phase qui cristallise (parois de l'appareil, agitateur, poussière, ...), le mécanisme de germination primaire est dit hétérogène.

Ainsi, l'énergie d'activation critique associée à la création d'un germe de taille critique dans le cas de la germination primaire hétérogène,  $\Delta G'_{crit}$  [J], doit être inférieure à celle correspondant à la germination homogène,  $\Delta G_{crit}$ , dans des conditions similaires. Dès lors,  $\Delta G'_{crit}$  peut être exprimé de la manière suivante :<sup>[6]</sup>

$$\Delta G'_{crit} = \phi \Delta G_{crit} \quad (2.9)$$

où le facteur  $\phi$  est un nombre compris entre 0 et 1.

La diminution de l'énergie d'activation critique dans le cas de la germination primaire hétérogène est principalement fonction des interactions entre les trois milieux impliqués : le substrat (phase solide sur laquelle la cristallisation prend place), le dépôt cristallin et la solution.

L'angle de contact,  $\alpha$ , compris entre  $0^\circ$  et  $180^\circ$ , du dépôt cristallin formé à la surface du substrat rend compte de ces interactions et peut être déterminé à partir de la relation de Young reliant les différentes tensions superficielles mises en jeu :

$$\begin{aligned}\gamma_{sub,l} &= \gamma_{s,sub} + \gamma_{s,l} \cos \alpha \\ \Leftrightarrow \cos \alpha &= \frac{\gamma_{sub,l} - \gamma_{s,sub}}{\gamma_{s,l}},\end{aligned}\tag{2.10}$$

où  $\gamma_{sub,l}$ ,  $\gamma_{s,sub}$  et  $\gamma_{s,l}$  sont respectivement les tensions superficielles de l'interface entre le substrat et la solution, entre la phase cristalline et le substrat et entre la phase cristalline et la solution.

Le facteur  $\phi$  dans l'équation (2.9) peut être exprimé en fonction de l'angle de contact par la relation suivante:<sup>[6]</sup>

$$\phi = \frac{(2 + \cos \alpha)(1 - \cos \alpha)^2}{4}.\tag{2.11}$$

Trois types de situation peuvent être distinguées en fonction des valeurs prises par l'angle de contact :

- Si  $\alpha = 180^\circ$  alors  $\phi = 1$  et  $\Delta G'_{crit} = \Delta G_{crit}$ . Cette situation correspond à la situation où le substrat et la phase cristalline n'ont aucune affinité.
- Si  $\alpha$  est compris entre  $0^\circ$  et  $180^\circ$ , on a que  $\Delta G'_{crit} < \Delta G_{crit}$  avec  $\Delta G'_{crit}$  tendant vers zéro lorsque  $\alpha$  tend vers zéro. Plus  $\alpha$  tend vers zéro et plus on dira que la phase cristalline mouille le substrat.
- Enfin, si  $\alpha = 0^\circ$ , on a que  $\Delta G'_{crit} = 0$ . Cette situation correspond à un mouillage 'parfait' du substrat par la phase cristalline et ne peut arriver que dans le cas où la solution sursaturée estensemencée avec la même phase cristalline que celle qui cristallise.

Il est possible de définir une fréquence de germination pour la germination primaire hétérogène,  $J'$  [nb.m<sup>3</sup>.s<sup>-1</sup>] selon une expression semblable à celle de la germination homogène,  $J$  (équation (2.8)) :

$$J' = Z' \exp\left(-\frac{\Delta G'_{crit}}{k_b T}\right),\tag{2.12}$$

où  $Z'$  [nb.m<sup>-3</sup>.s<sup>-1</sup>] est un coefficient cinétique.

Étant donné que l'énergie d'activation critique pour la germination primaire hétérogène,  $\Delta G'_{crit}$ , est au maximum égale, dans les mêmes conditions, à l'énergie d'activation critique pour la

germination primaire homogène,  $\Delta G_{crit}$ , la zone de métastabilité correspondant au mécanisme hétérogène sera moins large que celle du mécanisme homogène. Le degré de sursaturation limite,  $S_{lim}$ , sera également moins important. La germination primaire hétérogène surviendra donc à des valeurs de sursaturation toujours plus faibles que celle requise pour la germination primaire homogène.

### 2.1.2.3 Germination secondaire

Les trois grands types de germination secondaire (surfactive, de contact, et apparente, voir ci-dessus) peuvent tous être sommairement décrits de la même manière. Des contraintes mécaniques (chocs) subies par des cristaux préalablement présents au sein de la solution vont générer par brisure ou attrition (perte par un cristal d'un volume cristallin négligeable par rapport au sien), des germes ayant une taille supérieure à la taille critique,  $r_{crit}$ . Contrairement à la germination homogène, ce ne sont donc pas des processus activés, c'est-à-dire qu'ils ne nécessitent pas le franchissement d'une barrière énergétique pour prendre place. Ils peuvent donc s'établir aux faibles sursaturations dès que de la phase cristalline est présente dans la solution.<sup>[23]</sup>

### 2.1.2.4 Comparatif des différents mécanismes de germination

La description des différents mécanismes de germination faite ci-dessus montre que l'occurrence de chacun de ceux-ci se fera à des degrés de sursaturation différents. Ainsi, chacun de ces mécanismes possède une limite de métastabilité (ou courbe de sursaturation, cfr. Figure 2.2), fonction de la sursaturation limite qui lui est propre. La Figure 2.5 donne l'allure typique de la position relative des limites de métastabilités des différents mécanismes. On voit ainsi que la germination primaire homogène a la zone de métastabilité la plus étendue ; vient ensuite la germination primaire hétérogène et finalement, les mécanismes de germination secondaire qui se déroulent dès les faibles degrés de sursaturation. Toutefois, au proche voisinage de la courbe de solubilité, toute germination, c'est-à-dire la création d'une entité cristalline de taille supérieure au rayon critique, est peu probable. En effet, si on considère l'équation (2.6) donnant la taille du rayon critique, on constate que lorsque la sursaturation tend vers zéro, i.e.  $S \rightarrow 1$ , le rayon critique tend vers l'infini.

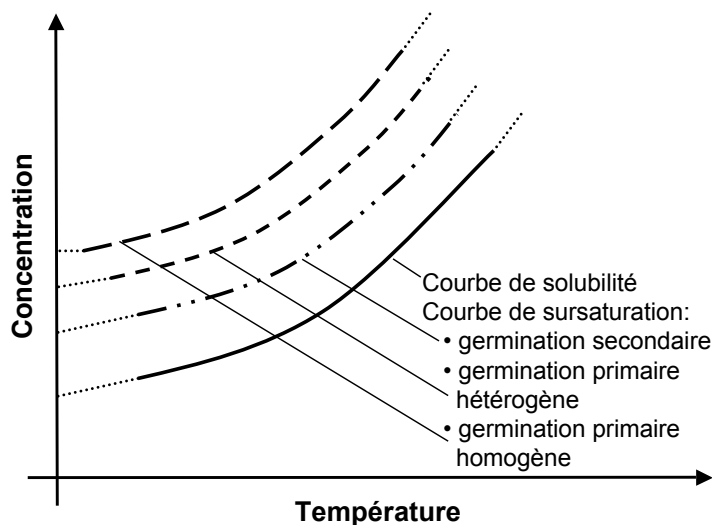


Figure 2.5 – Allure typique de l'emplacement des courbes de sursaturation (limites de métastabilité) associées aux différents mécanismes de germination. Figure adaptée de Mersmann.<sup>[1]</sup>

### 2.1.3 Croissance

L'étape du processus de cristallisation directement consécutive à la formation de germes ayant une taille supérieure à la taille critique est la croissance de ces derniers en cristaux macroscopiques.

Il convient de souligner que germination et croissance sont deux étapes qui coexistent et se déroulent, avec une intensité propre, tant que la solution est sursaturée mais qu'évidemment la croissance nécessite la présence préalable de germes.

Ce point présente le modèle de la diffusion-intégration classiquement utilisé pour décrire le mécanisme de croissance cristalline. Il décrit ce mécanisme de façon globale en termes de transfert de matière et fournit une expression de la cinétique de croissance sous une forme classiquement adoptée en ingénierie des procédés, i.e. taux de « réaction » = force motrice/résistance. La description des sous-mécanismes de croissance, pouvant être définis en fonction des types de nanostructures que les surfaces cristallines peuvent présenter<sup>[25]</sup>, va au delà du cadre de cette étude.

La croissance d'un cristal au sein d'une solution sursaturée peut être décomposée en deux étapes consécutives ayant toutes deux une différence de concentration pour forces motrices. La première étape consiste en le transport par diffusion des molécules de soluté du cœur de la solution jusqu'à l'interface cristal/solution. Dans le modèle de la diffusion-intégration, on suppose que ce transfert



de matière se fait au travers d'un film de solution stagnant adjacent à la surface du cristal (Figure 2.6), généralement appelé « couche limite de diffusion », dont l'épaisseur dépend principalement de l'écoulement au sein du système.<sup>[6]</sup> La deuxième étape est une étape d'intégration au sein du réseau cristallin des molécules de soluté ayant atteint l'interface cristal/solution. Cette intégration se fait dans une zone appelée « couche d'adsorption » (Figure 2.6) dont l'épaisseur est de l'ordre de la molécule.

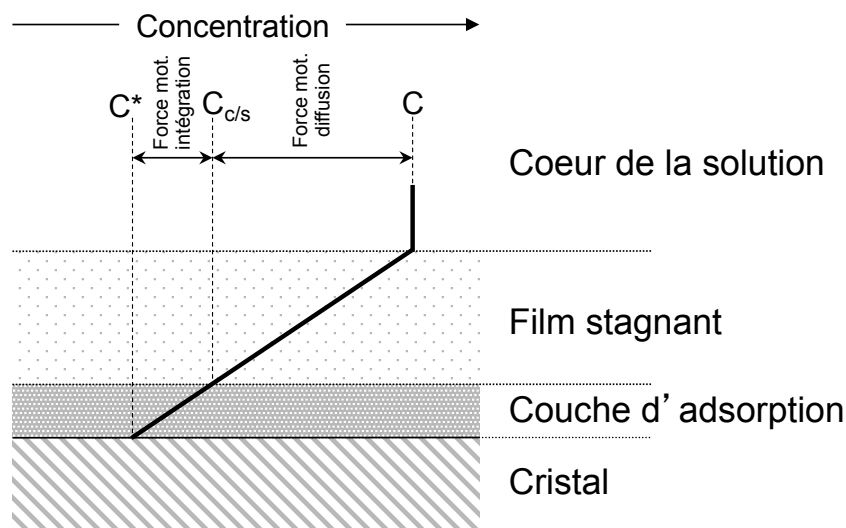


Figure 2.6 – Profil de la concentration en soluté autour d'un cristal de ce soluté lors de la croissance cristalline selon le modèle simple de la diffusion-intégration. Figure adaptée de Mullin.<sup>[6]</sup>

La force motrice de l'étape de diffusion est donnée par la différence entre la concentration en soluté à l'interface cœur de la solution/film stagnant, égale à celle du cœur de la solution,  $C$  [ $\text{kg.m}^{-3}$ ], et la concentration en soluté à l'interface film stagnant/couche d'adsorption,  $C_{c/s}$  [ $\text{kg.m}^{-3}$ ]. La force motrice de l'étape d'intégration est égale à la différence entre  $C_{c/s}$  et la concentration en soluté au niveau de la surface du cristal, donnée, si on fait l'hypothèse d'un équilibre local au niveau de cette surface, par la solubilité,  $C^*$  [ $\text{kg.m}^{-3}$ ].

Si on considère à nouveau que les cristaux formés sont sphériques, la vitesse de variation du rayon d'un cristal,  $r$  [m], au cours du temps,  $t$  [s], lors de la croissance cristalline, également appelée « vitesse globale de croissance »,  $Gr$  [ $\text{m.s}^{-1}$ ], peut être exprimée en fonction du flux massique en soluté,  $dm/dt$  [ $\text{kg.s}^{-1}$ ], transféré à la surface du cristal lors de cette même croissance de la manière suivante :<sup>[1]</sup>

$$Gr = \frac{dr}{dt} = \frac{1}{A\rho_c} \frac{dm}{dt}, \quad (2.13)$$

où  $A$  [ $\text{m}^2$ ] est l'aire de la surface du cristal,  $\rho_c$  [ $\text{kg.m}^{-3}$ ] est la densité du cristal.

En faisant l'hypothèse qu'il n'y a pas d'accumulation de soluté dans le film de liquide stagnant, le flux massique est donné par la relation suivante :

$$\frac{dm}{dt} = \underbrace{k_d A (C - C_{c/s})}_{\text{diffusion}} = \underbrace{k_i A (C_{c/s} - C^*)^i}_{\text{intégration}}, \quad (2.14)$$

où  $k_d$  [ $\text{m.s}^{-1}$ ] est le coefficient de transfert de matière dans le film de liquide stagnant adjacent à la surface du cristal,  $k_i$  [ $\text{kg}^{1-i}.\text{m}^{3i-2}.\text{s}^{-1}$ ] est la constante cinétique du processus d'intégration des molécules de soluté au sein du réseau cristallin, et l'exposant  $i$  est l'ordre de la croissance cristalline par intégration.

Étant donné que la concentration en soluté à l'interface film stagnant/couche d'adsorption,  $C_{c/s}$ , est inconnue, une expression plus générale du flux massique lors de la croissance cristalline peut être définie à l'aide de la force motrice globale de la croissance cristalline,  $\Delta C = C - C^*$  :

$$\frac{dm}{dt} = K_{Gr} A (\Delta C)^g, \quad (2.15)$$

où  $K_{Gr}$  [ $\text{kg}^{1-g}.\text{m}^{3g-2}.\text{s}^{-1}$ ] est le coefficient global de la croissance cristalline et  $g$ , généralement compris entre 1 et 2,<sup>[6, 23]</sup> est l'ordre global de celle-ci.

Dès lors, l'équation (2.13) donnant la vitesse globale de croissance peut être réécrite sous la forme de l'expression suivante :

$$Gr = \frac{1}{\rho_c} K_{Gr} (\Delta C)^g. \quad (2.16)$$

La vitesse globale de croissance intègre la contribution des deux étapes de la croissance cristalline au processus global.

Deux cas limites, entre lesquels le processus de croissance est situé, peuvent être distingués :

1. quand l'étape d'intégration est très lente, le soluté s'accumule à l'interface cristal/solution et la concentration dans le film stagnant est la même que dans le cœur

de la solution, i.e.  $C_{c/s} \approx C$ . La croissance cristalline est donc limitée par cette étape et on a que  $K_{Gr} \approx k_i$  et  $g \approx i$ .

2. inversement lorsque le transfert de matière dans le film stagnant est très lent, c'est l'étape de diffusion qui est limitante et on a que  $C_{c/s} \approx C^*$ ,  $K_{Gr} \approx k_d$  et  $g \approx 1$ .

### 2.1.4 Polymorphisme

Pour des raisons de clarté, la description du phénomène de cristallisation en solution faite dans le chapitre précédent ne prend pas en compte le fait fondamental que de nombreuses substances sont capables d'exister à l'état solide sous plusieurs formes cristallines distinctes (ce qu'on appelle des « morphes »). Cette faculté, appelée « polymorphisme », a une importance critique dans de nombreux domaines d'application de la cristallisation comme, par exemple, ceux de l'alimentaire, des pigments et colorants, des produits pharmaceutiques, etc.<sup>[26]</sup> En effet, bien que la composition chimique soit la même, le changement de structure cristalline d'un matériau va de pair avec le changement de certaines de ses propriétés physiques (densité, dureté, point de fusion, solubilité, etc.). Par exemple, dans le domaine pharmaceutique, les préoccupations concernant le polymorphisme des substances sont de première importance et découlent du fait qu'un grand nombre de médicaments sont encore prescrits par voie orale sous forme de comprimés ou de gélules au sein desquels le principe actif est présent sous une forme cristallisée qui, la plupart du temps, peut adopter différentes structures. Dans ce domaine, les principales conséquences du type de structure cristalline qu'a le principe actif concernent :<sup>[26]</sup>

- la biodisponibilité, c'est-à-dire la fraction de principe actif disponible qui atteint la circulation sanguine, étroitement liée à la cinétique de dissolution et donc à la solubilité de ce principe actif;
- la fabricabilité du produit fini, fonction des propriétés de la forme cristalline du principe actif telles que sa distribution granulométrique et son état de surface, etc.;
- la stabilité de la forme cristalline du principe actif par rapport à sa transformation en une autre forme plus stable ayant d'autres propriétés.

Dans la suite de ce chapitre sur le polymorphisme, des considérations d'ordre thermodynamique sont tout d'abord tenues, de manière à introduire les deux types de systèmes polymorphiques pouvant exister en fonction de la stabilité relative des différentes formes cristallines d'une

substance. Ensuite, le lien entre la stabilité relative des formes cristallines d'une substance et leur solubilité est établi. Après cela, des considérations d'ordre cinétique sont faites pour éclaircir le fait que souvent, lors de procédés de cristallisation, une phase cristalline n'étant pas la plus stable apparaisse en premier lieu. Les différents mécanismes de transformation entre les morphes d'une même substance sont finalement brièvement décrits.

### **2.1.4.1 Considérations thermodynamiques**

#### **2.1.4.1.1 Systèmes énantiomorphes et monotropes**

Si une substance présente un polymorphisme, la stabilité relative des différentes formes cristallines, appelées morphes par la suite, qu'elle peut adopter dépend de leurs énergies libres de Gibbs,  $G$ , le morphe le plus stable ayant l'énergie libre la plus basse.<sup>[27]</sup> L'énergie libre d'une substance dépend de la température, et la représentation graphique de cette dépendance pour chacun des morphes d'une substance, permet de se rendre compte de leurs domaines de stabilité respectifs. De l'analyse de ces domaines de stabilité, deux types de système polymorphique peuvent être distingués : les systèmes « énantiotropes » et les systèmes « monotropes ».

Les systèmes polymorphiques énantiotropes ont pour caractéristique principale le fait que la transition d'un morphe à un autre est réversible alors que dans le cas des systèmes monotropes, ce type de transition est irréversible.

Pour des raisons de simplicité, la suite de cette discussion sera limitée au cas des substances n'existant que sous deux morphes distincts (dimorphisme). L'allure typique de la dépendance envers la température des énergies libres de Gibbs de deux morphes, A et B, constituant un système énantiotrope et un système monotrope est présentée aux Figure 2.7(A) et Figure 2.7(B). Sur chacune de ces figures, l'allure typique de la dépendance de l'énergie libre de la phase fondue en fonction de la température est également représentée.

On peut voir que, dans le cas des systèmes énantiotropes (Figure 2.7(A)), chaque morphe possède son propre domaine de stabilité. Le domaine de stabilité du morphe A s'étend du zéro absolu de température jusqu'à une certaine température  $T_i$  [°C], appelée « température de transition ». Celui du morphe B s'étend de la température de transition jusqu'à sa température de fusion,  $T_f$  [°C], où commence le domaine de stabilité de la phase fondue. La réversibilité de la transition d'un morphe à l'autre est assurée par le fait que les courbes d'énergies libres des deux morphes se

croisent à la température de transition, et ce, avant la température de fusion, et que dès lors en ce point, leur différence de stabilité est nulle. À partir de la température de transition, où les deux morphes coexistent comme un mélange à l'équilibre, le système peut donc former soit du morphe A, soit du morphe B selon que la température diminue ou augmente.

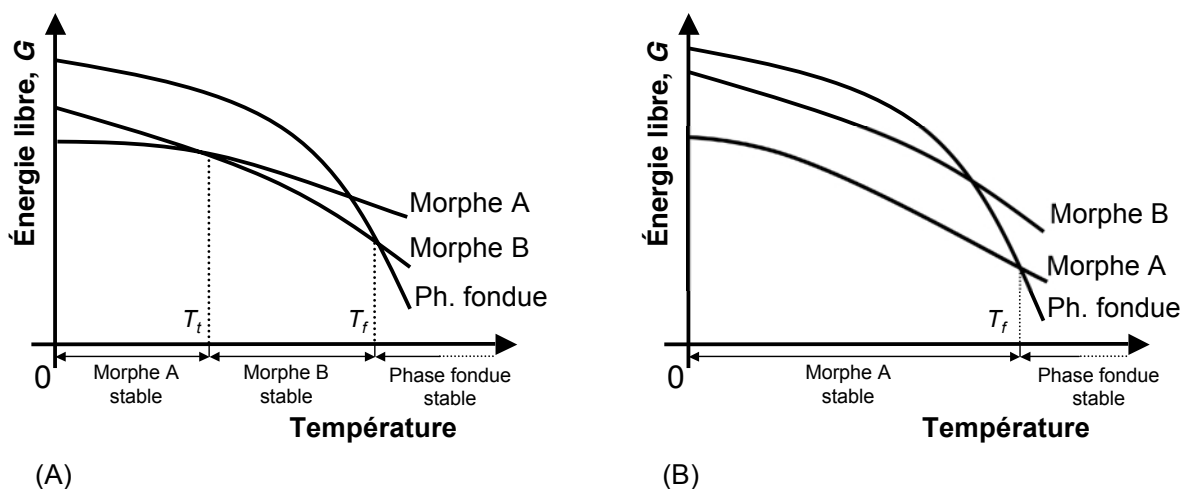


Figure 2.7 – Allure typique de la dépendance envers la température des énergies libres de Gibbs de deux morphes, A et B, constituant (A) un système dimorphique énantiotrope et (B) un système dimorphique monotrope. Pour chacun de ces systèmes, l'allure typique de la dépendance de l'énergie libre de la phase fondue en fonction de la température est également représentée.

En ce qui concerne les systèmes monotropes (Figure 2.7(B)), on constate qu'un seul des polymorphes est stable, ici le morphe A, du zéro absolu de température à la température de fusion. Il n'y a pas d'intersection des courbes d'énergies libres de deux morphes avant le point de fusion et donc pas de température de transition à laquelle les deux morphes pourraient coexister. Dès lors, si une transition doit s'opérer, ce sera toujours du morphe le moins stable, ici le morphe B, vers le morphe le plus stable, ici le morphe A, la transformation inverse étant impossible.

On peut conclure sur la stabilité des morphes en disant que de manière générale, à une température donnée, excepté à un point de transition, il n'existe qu'un seul morphe thermodynamiquement stable. À cette même température, tous les autres morphes sont instables vis-à-vis de ce morphe et auront tendance à se transformer en celui-ci. Lorsqu'un morphe est instable mais se transforme à une vitesse très lente en morphe stable, il est parfois dit « métastable ».<sup>[28]</sup>

### 2.1.4.1.2 Stabilité et solubilité

Il est possible d'établir un lien entre la solubilité des morphes d'une substance et leur stabilité relative. La solubilité d'un solide, et donc d'un morphe, étant une valeur relativement aisée à déterminer expérimentalement, elle constituera donc un moyen simple de déterminer le type de système polymorphique, énantiotrope ou monotrope, constitué par un ensemble de morphes.

Soient les morphes A et B d'un composé présentant un polymorphisme. Si le morphe A est plus stable que le morphe B, alors le potentiel chimique du composé sous la forme de cristaux de morphe A,  $\mu_A$ , est plus faible que le potentiel chimique du composé sous la forme de cristaux du morphe B,  $\mu_B$  :

$$\mu_A < \mu_B. \quad (2.17)$$

Lorsque l'équilibre est établi entre des cristaux du composé (morphe A ou morphe B) et une solution liquide contenant ce composé (qui est donc dite saturée), les potentiels chimiques d'une molécule de ce composé en solution et sous forme solide sont égaux. L'inégalité précédente peut donc être réécrite de la manière suivante :

$$\mu^0 + k_b T \ln(a_A^*) < \mu^0 + k_b T \ln(a_B^*), \quad (2.18)$$

où  $\mu^0$  [J.moléc<sup>-1</sup>] est le potentiel chimique standard du composé en solution, et  $a_A^*$  et  $a_B^*$  sont les activités d'une molécule en solution du composé dans une solution respectivement saturée en morphe A et B.

En simplifiant, on obtient que :

$$a_A^* < a_B^*, \quad (2.19)$$

et si on fait l'hypothèse que la solution est très fortement diluée, on obtient finalement que :

$$C_A^* < C_B^*, \quad (2.20)$$

où  $C_A^*$  et  $C_B^*$  sont les concentrations du composé considéré dans une solution respectivement saturée en morphe A et en morphe B, c'est-à-dire les solubilités des morphes A et B.

Dès lors, on peut conclure qu'à une température donnée, le morphe le plus stable aura toujours la plus faible solubilité, et ce, dans tout solvant.<sup>[6, 28]</sup>

Il est désormais possible, au regard des Figure 2.7(A) et Figure 2.7(B) donnant respectivement l'allure typique des domaines de stabilités des morphes d'un système dimorphique énantiotrope et monotrope, de déterminer l'allure typique des courbes de solubilité de tels systèmes. Les systèmes dimorphiques énantiotropes présenteront deux courbes de solubilité se croisant à la température de transition (Figure 2.8(A)) et les systèmes monotropes, deux courbes de solubilité qui ne se croisent pas (Figure 2.8(B)).

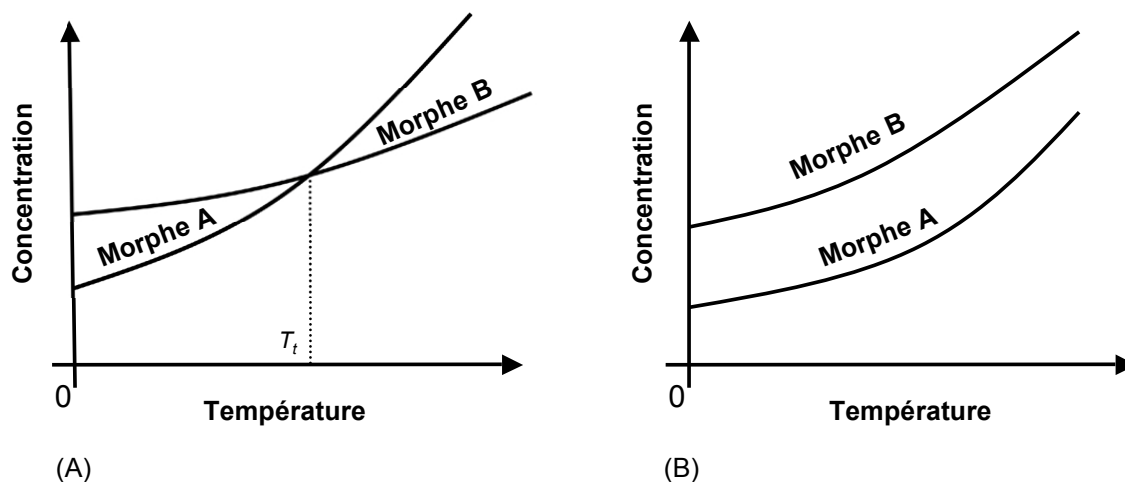


Figure 2.8 – Allure typique des courbes de solubilité d'un (A) système dimorphique énantiotrope et d'un (B) système dimorphique monotrope. Figure à mettre en regard avec la Figure 2.7: à une température donnée, le morphe le plus stable aura la solubilité la plus faible.

#### 2.1.4.2 Considérations cinétiques

Les considérations thermodynamiques du point précédent nous apprennent que pour une température et un système polymorphiques donnés, il n'existe qu'un morphe stable. Néanmoins, dans de nombreuses opérations de cristallisation en solution impliquant un système polymorphique, le morphe cristallisant le premier est un morphe métastable ne se transformant en morphe le plus stable thermodynamiquement qu'après un temps plus ou moins long. Ostwald généralisa ce type de comportement au travers de la formulation d'une loi selon laquelle, "Au lieu d'évoluer directement vers l'état le plus stable, un système quittant un état instable aura plutôt tendance à atteindre l'état métastable d'énergie libre inférieure le plus proche". Cette loi empirique énoncée en 1897,<sup>[29]</sup> est vérifiée suffisamment souvent pour être encore aujourd'hui considérée comme un principe général dans les procédés de cristallisation. Elle souffre néanmoins de nombreuses exceptions.<sup>[6]</sup>

Considérons la Figure 2.9 représentant l'allure typique des courbes de solubilité d'un système dimorphique monotrope (ou celle d'un système dimorphique énantiotrope loin de la température de transition) où les morphes A et B sont respectivement les morphes stable et métastable. Partant d'une solution sursaturée par rapport aux deux morphes, de composition et température représentée par le point K, on observera donc généralement (selon la loi d'Ostwald), dans un premier temps, la formation du morphe B plutôt que celle du morphe A, bien que ceci soit contraire aux prédictions de la thermodynamique. En effet, si on ne se référait qu'à ces dernières, on aurait tendance à croire qu'il se formerait uniquement du morphe A étant donné que le degré de sursaturation de la solution par rapport au morphe A,  $S_A = C_K / C_A^*$ , est supérieur à celui par rapport au morphe B,  $S_B = C_K / C_B^*$ .

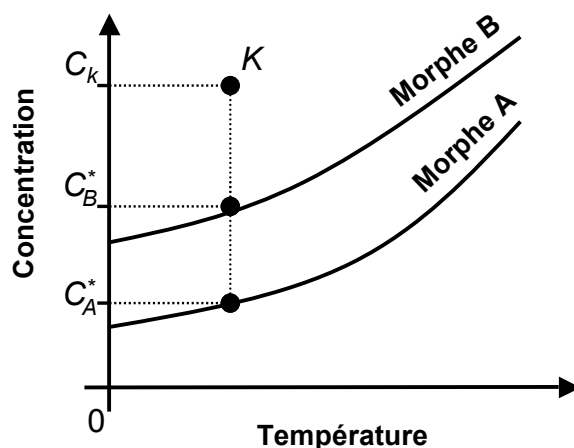


Figure 2.9 – Allure typique des courbes de solubilité d'un système dimorphique monotrope (ou d'un système dimorphique énantiotrope loin de la température de transition).

L'origine de cet écart entre prédictions thermodynamiques et la réalité expérimentale est le plus souvent expliquée par des considérations d'ordre cinétique, en avançant le fait que la tendance du système à diminuer son énergie libre au maximum (cristallisation du morphe le plus stable) serait contrebalancée par sa tendance à cristalliser le plus rapidement possible, de manière à dissiper d'autant plus rapidement son état de sursaturation.<sup>[30]</sup> Dès lors, si la structure cristalline d'un morphe est capable de se former plus rapidement que celle d'un autre, le système peut temporairement l'adopter, même si cette situation ne correspond pas à une diminution maximale de son énergie libre.



On comprend dès lors que le facteur décisif dans l'apparition d'un morphe aux dépens d'un autre plus stable est la différence entre les vitesses de cristallisations de ces morphes,<sup>[6]</sup> qu'il est raisonnable d'évaluer en termes de différence de fréquence de germination homogène<sup>[31]</sup> dont l'expression générale est rappelée ci-dessous,

$$J_i = Z_i \exp\left(-\frac{16\pi V_m^2 \gamma_{s,l,i}^3}{3k_b^3 T^3 (\ln(S_i))^2}\right) \quad i = A, B, \dots \quad (2.21)$$

Dans le cas du système dimorphique de la Figure 2.9, le morphe B cristallisera donc le premier si sa vitesse de germination homogène est supérieure à celle du morphe A, i.e.  $J_A < J_B$ . Cette dernière relation est vérifiée si le fait que la valeur du degré de sursaturation par rapport au morphe B,  $S_B$ , soit toujours plus faible que celui par rapport au morphe A,  $S_A$ , est compensé par le fait que le coefficient cinétique,  $Z_i$ , et/ou la tension de surface morphe/solution,  $\gamma_{s,l,i}$ , du morphe B soient respectivement suffisamment supérieur et inférieur à ceux du morphe A.<sup>[31]</sup> Le coefficient cinétique étant en dehors de l'exponentielle, il est vraisemblable que ce soit la différence des tensions de surface morphe/solution des morphes A et B qui joue le rôle le plus prépondérant. Ceci conduit donc à penser que la tension de surface du système morphe métastable/solution est généralement inférieure à celle du système morphe stable/solution.

La valeur de la tension de surface peut être affectée par de nombreux paramètres, comme le type de solvant, la présence d'impureté provenant du solvant et/ou de la molécule, etc. Dès lors, vu la sensibilité des fréquences de germination des morphes d'un système polymorphique à cette valeur, on comprend aisément que des exceptions à la loi d'Ostwald puissent être rencontrées.<sup>[24]</sup>

Dans le point 2.1.2.1, il a été souligné que la fréquence de germination d'une substance en fonction de la sursaturation détermine la limite de sa zone de métastabilité, i.e. la position de sa courbe de sursaturation (cfr. Figure 2.4). Par conséquent, étant donné que chacun des morphes d'une substance polymorphe possède une fréquence de germination qui lui est propre, il existe une courbe de sursaturation associée à chacun d'eux. La Figure 2.10 résume schématiquement ce fait pour le système dimorphique considéré ci-dessus, pour lequel on suppose que la loi d'Ostwald est vérifiée.

Lors d'une opération de cristallisation, par exemple par refroidissement (cfr. point 2.1.5), on comprend dès lors que ce sera d'abord la cristallisation du morphe B qui prendra place vu que sa

courbe de sursaturation sera atteinte en premier lieu. Le franchissement de la courbe de sursaturation correspondant au morphe A nécessiterait une sursaturation plus importante mais à partir du moment où la cristallisation du morphe B est induite, cette dernière baisse inéluctablement.

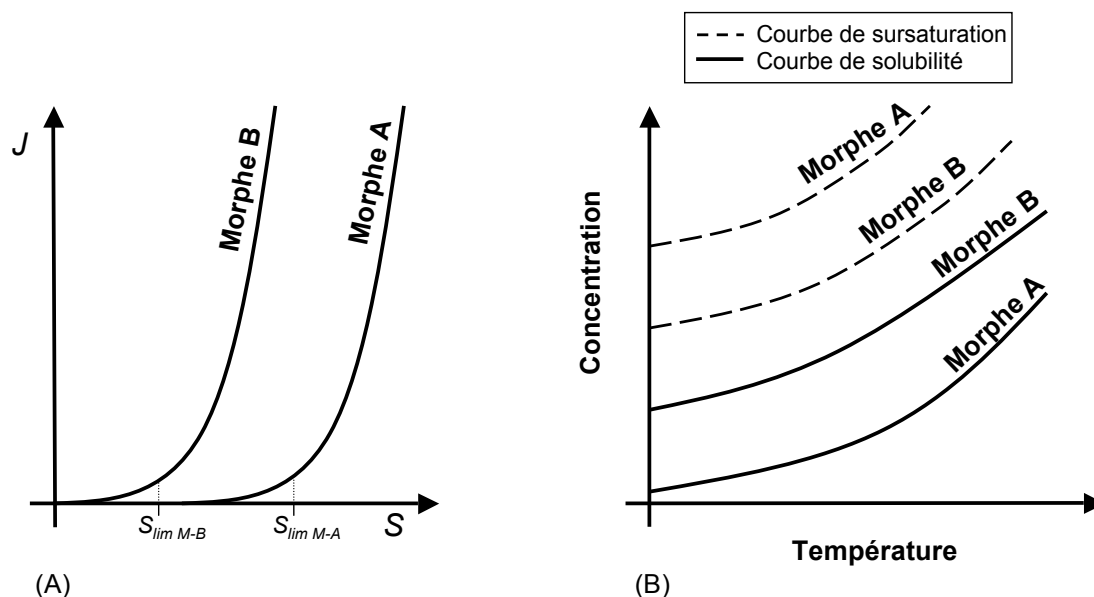


Figure 2.10 – (A) Allure typique des courbes de fréquence de germination en fonction du degré de sursaturation,  $J$  vs.  $S$ , associées aux morphes A et B d'un système dimorphique pour lequel la loi d'Ostwald est vérifiée et (B) courbes de solubilité et de sursaturation de ces deux morphes.

### 2.1.4.3 Transformation polymorphe

Une « transformation polymorphe », ou passage d'un morphe à un autre, se déroule en raison du fait qu'un morphe soit présent au sein d'une solution alors qu'il n'est pas le plus stable. C'est le cas des morphes qui deviennent instables suite à un changement de conditions expérimentales et des morphes métastables, dont les circonstances de création ont été décrites ci-dessus.

Deux mécanismes principaux de transformation polymorphe peuvent être distingués: les transformations par déplacement, et les transformations par reconstruction.<sup>[32]</sup>

Lors d'une transformation polymorphe par déplacement, la transition du morphe instable ou métastable vers le morphe stable se déroule entièrement à l'état solide, dans le sens où le morphe subissant la transformation opère un réarrangement interne de ses molécules pour donner naissance à la nouvelle structure. Les germes de la phase stable apparaissent au niveau des joints

de grain des cristaux de la phase instable et ensuite croissent aux dépens de ces grains de cristaux instables. Ce processus est très lent du fait de la faible mobilité des molécules à l'état solide.<sup>[31]</sup>

Les transformations polymorphes par reconstruction impliquent la destruction de la structure du morphe instable ou métastable en ses éléments constitutionnels, c'est-à-dire en molécules indépendantes, et la reconstruction à partir de ces dernières d'une nouvelle structure correspondant à celle du morphe stable. Ces deux étapes sont médiées par un milieu et selon sa nature, trois sous-mécanismes de transformation par reconstruction peuvent être définis :<sup>[31]</sup>

- les transformations médiées par un solvant, où un solvant en contact avec le morphe instable ou métastable permet à ce dernier de s'y dissoudre et au morphe stable d'y germer et d'y croître;
- les transformations médiées par l'état fondu, durant lesquelles le morphe stable cristallise à partir d'une phase liquide préalablement obtenue de la fusion du morphe instable ou métastable ;
- les transformations médiées par solution interfaciale, qui se déroulent de manière similaire aux transformations médiées par un solvant mais de façon beaucoup plus locale, la dissolution du morphe instable ou métastable et la recristallisation du morphe stable se faisant de part et d'autre d'une couche microscopique de solution.

### **2.1.5 Cristallisation en solution par refroidissement en mode batch avec ou sans ensemencement**

La méthode de cristallisation la plus répandue dans l'industrie pharmaceutique est indéniablement la cristallisation en solution par refroidissement opérée de manière discontinue (en mode batch). Elle est typiquement réalisée au sein d'une cuve agitée multi-usage équipée d'une double enveloppe ou de serpentins internes dans lesquels un fluide caloporteur est mis en circulation.<sup>[4, 9]</sup> La cristallisation par refroidissement est relativement simple à mettre en œuvre et relativement économique comparée aux autres techniques classiques que sont la cristallisation par évaporation du solvant et par addition d'anti-solvants.<sup>[5]</sup> Les cuves agitées opérées en mode batch présentent différents avantages comme, par exemple, la simplicité de leur équipement qui offre une certaine flexibilité quant à leur exploitation et leur maintenance.<sup>[9]</sup>

Une opération typique de cristallisation en solution par refroidissement en mode batch débute avec une solution sous-saturée chaude fortement concentrée en soluté. Deux méthodes sont généralement employées pour initier la cristallisation au sein de cette solution : l'induction du phénomène de germination primaire par l'augmentation de la sursaturation au delà de la zone métastable ou l'ensemencement de la solution en zone métastable avec des cristaux de soluté, généralement appelés semences. La Figure 2.11 illustre schématiquement ces deux méthodes.

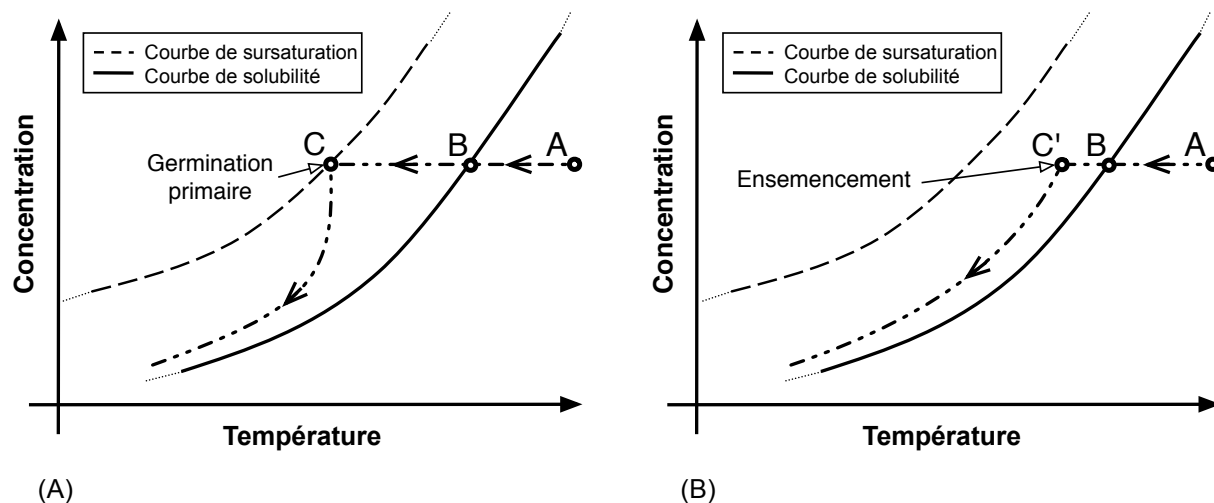


Figure 2.11 Profil concentration-température typique lors de la cristallisation en solution par refroidissement en mode batch : (A) sans ensemencement ; (B) avec ensemencement.

Dans les deux méthodes, on part du point A et on entre en zone sursaturée au point B. Sans ensemencement, le système atteint la courbe de sursaturation au point C et la cristallisation est initiée par l'occurrence du phénomène de germination primaire. Avec ensemencement, des semences cristallines sont ajoutées dans la solution, quand on se trouve au point C', peu après l'atteinte d'un certain degré de sursaturation mais bien avant que la limite de la zone métastable ait été atteinte. Les cristaux présents au sein de la solution constituent des centres de cristallisation sur lesquels les molécules de soluté vont venir se déposer par le mécanisme de croissance, engendrant ainsi une baisse de la concentration de la solution. L'évolution temporelle du couple température-concentration en soluté de la solution suite à l'occurrence de la germination primaire ou à l'adjonction de semences est conditionnée par l'intensité avec laquelle prend place la croissance des cristaux et le taux de refroidissement appliqué à la solution. L'évolution temporelle du couple température-concentration en soluté de la solution détermine la sursaturation présente au sein de la solution et a donc une importance primordiale. Avec ou sans

ensemencement, l'évolution temporelle du couple température-concentration en soluté idéale est celle permettant de maintenir en tout temps une sursaturation suffisamment élevée pour garantir un taux de croissance significatif (pour que les temps d'opération ne soient pas trop longs) et en même temps suffisamment basse que pour minimiser le taux de germination (pour minimiser l'apparition de nouveau centre de cristallisation).

Traditionnellement, du fait de la simplicité de cette méthode, l'enclenchement de la cristallisation au cours de l'opération de cristallisation par refroidissement de type batch est réalisé via l'induction du phénomène de germination primaire. Néanmoins, il est reconnu que les procédés de cristallisation en cuve agitée reposant sur l'induction de la germination primaire produisent des cristaux de qualité médiocre.<sup>[4, 14, 33]</sup> En effet, lors de ces opérations, du fait des très hauts niveaux de sursaturation typiquement atteints et de la période significative durant laquelle ils sont typiquement maintenus, une grande partie de la masse cristalline est créée via le phénomène de germination. La masse cristallisante totale est ainsi distribuée sur un très grand nombre de sites de cristallisation et les cristaux obtenus à l'issue de ces procédés sont, dès lors, typiquement très petits, ce qui engendre des problèmes au niveau de leur filtration et de leur manipulation. De plus, la cristallisation à haute sursaturation a généralement un effet négatif sur la pureté des cristaux générés. En outre, étant donné la dépendance extrême de la fréquence avec laquelle prend place le phénomène de germination envers la température et la présence intrinsèque de gradients de température au sein des cuves agitées (notamment au niveau des parois par lesquelles s'opère le refroidissement), les cristaux produits par ces opérations présentent typiquement une distribution en taille très étendue. Enfin, concernant le polymorphisme, la forme cristalline résultant de ces procédés est souvent la moins stable, c.à.d. celle dont l'occurrence est généralement non souhaitée. Un autre inconvénient majeur de ce type de procédé est qu'il est établi que leur contrôle est extrêmement difficile à assurer.<sup>[14, 33]</sup> En effet, les propriétés des cristaux qu'ils produisent sont généralement sujettes à des variations importantes de lots en lots, voir à des variations extrêmes lors de leurs montées en échelle. Ces variations peuvent être attribuées au caractère fortement stochastique du phénomène de germination primaire, ainsi qu'à la forte sensibilité de ce phénomène envers différents paramètres opératoires dont la constance ne peut être garantie de lots en lots (comme la concentration en impuretés et la présence ou l'absence de particules étrangères), dont le maintien ne peut être assuré simultanément d'une échelle à l'autre (comme la vitesse de refroidissement et la distribution spatiale de la température), ou dont

l'ensemble des caractéristiques ne peut être reproduit d'une échelle à l'autre (comme les conditions d'écoulement).<sup>[14, 33, 34]</sup>

Le recours à une étape d'ensemencement de la solution est une méthode qui permet d'améliorer le contrôle et la répétabilité des opérations de cristallisation par refroidissement de type batch.<sup>[14, 33]</sup> Lors d'un ensemencement, on introduit une quantité connue de cristaux, de la forme cristalline d'intérêt et de taille généralement calibrée dans une solution claire présentant un niveau de sursaturation donné inférieur à celui correspondant à la limite de la zone métastable. De manière générale, on privilégie un ensemencement à un niveau de sursaturation faible avec une relativement grande quantité de semences de petites tailles (de manière à augmenter la surface disponible pour la cristallisation, i.e. pour la consommation de la sursaturation), présentant un état de surface régulier, auquel on associe l'utilisation de taux de refroidissement (i.e. de génération de la sursaturation) faibles, le tout de manière à favoriser la croissance de ces semences en minimisant l'occurrence de tout phénomène de germination autre que secondaire (i.e. issus de l'attrition ou de la brisure des cristaux).<sup>[14, 33, 35]</sup> Cette stratégie permet, théoriquement, de garantir la production de cristaux de taille moyenne suffisamment élevée et présentant une DTC étroite. Aussi, elle diminue grandement la probabilité d'apparition de formes cristallines non désirées. Enfin, l'ensemencement augmente la répétabilité de l'opération de cristallisation en assurant le même point de départ de lots en lots. Néanmoins, l'élaboration d'une étape d'ensemencement efficace n'est pas simple et requiert, pour chaque application différente, une optimisation minutieuse tant au niveau de la procédure en elle même que des propriétés des semences utilisées. De plus, traditionnellement, la préparation des semences s'effectue à partir de cristaux issus de lots précédents et requiert typiquement une série d'étapes longues et coûteuses (e.g. broyage, classification et amélioration de l'état de surface par mise en suspension dans solution saturée), et s'accompagne souvent de lourdes procédures additionnelles relatives aux règles d'hygiène et de traçabilité en environnement industriel.<sup>[14, 36]</sup>

## 2.2 Formation d'hydrates de dioxyde de carbone - Aspects théoriques

Les hydrates de gaz sont des solides cristallins non-stœchiométriques composés d'eau et de gaz. Les molécules d'eau, unies par des liens hydrogènes, y sont agencées sous forme d'un réseau de cavités polyédriques occupées par une molécule de gaz, unie à ce réseau par des liaisons faibles de type van der Waals. La présence des molécules de gaz au sein des cavités stabilise thermodynamiquement la structure des hydrates qui, sinon, n'existerait pas. Les gaz formant des hydrates lorsqu'ils sont en contact avec de l'eau, dans des conditions favorables de température (typiquement à moins de 300 K) et de pression (typiquement à plus 0.6 MPa), sont généralement de petits composés (<0.9 nm) hydrocarbonés, fluorés, ou éthers, des gaz rares et des gaz diatomiques.<sup>[37]</sup>

De nos jours, les hydrates de gaz constituent un domaine de recherche d'ampleur importante comptant un grand nombre de spécialisations.

Bien qu'ils aient été décrits pour la première fois en 1810 par Sir Humphry Davy, l'essor de la recherche associée aux hydrates de gaz ne débuta véritablement que dans le milieu des années 1930 grâce au gain d'intérêt de l'industrie pétro-gazière consécutif à la découverte du fait que des amas d'hydrates de gaz pouvaient se former au sein de gazoducs de gaz naturel et conduire à une réduction de leurs sections, voir même à leurs obstructions totales. Ainsi, les premières recherches se concentrèrent principalement sur l'identification des conditions de formation des hydrates de gaz et sur le développement de techniques permettant d'inhiber cette formation. Le développement de ces techniques constitue, encore à l'heure actuelle, une grande partie de la recherche consacrée aux hydrates de gaz. Ce développement repose, entre autre, sur l'identification d'additifs chimiques efficaces et bon marché dont la dispersion au sein des gazoducs permet d'empêcher la formation d'hydrates de gaz. En 1965, la première découverte de gisement d'hydrates de gaz par Makogon et ses collaborateurs dans le permafrost Sibérien donna naissance à un autre sous-domaine majeur de la recherche sur les hydrates de gaz, à savoir la recherche associée à la récupération des gaz enfus dans ce type de gisements (détection, exploitation, risques, etc.). Ces recherches sont motivées par le fait que ces gisements renferment principalement du méthane (composant principal du gaz naturel) et que les campagnes de prospection qui ont suivi cette découverte ont révélé que la quantité de gaz présent à la surface de

la terre sous cette forme dépasse, d'au moins un ordre de grandeur, celle présente dans les réservoirs conventionnels.<sup>[37]</sup>

Grâce à l'accroissement des connaissances à leur sujet, un autre champ de recherche sur les hydrates de gaz s'est développé parallèlement aux deux grands champs de recherche évoqués ci-dessus. Il concerne le développement d'applications basées sur l'exploitation des propriétés des hydrates de gaz. Ainsi, de nombreuses études ont montré que les hydrates de gaz ont un potentiel considérable en tant que moyen de stockage et de transport de différents gaz (e.g. hydrogène et méthane). Ces études visent à exploiter le fait que la densité en gaz au sein des hydrates de gaz est comparable à celle d'un gaz hautement comprimé. Bien que cette densité corresponde à une valeur plus faible que celles typiquement obtenues à l'aide des technologies actuelles, typiquement par liquéfaction pour les gaz hydrocarbures, les conditions de formation et de stockage des hydrates présentent, comparativement à ces technologies, l'avantage d'être beaucoup plus douces, de présenter moins de risques et donc d'être moins chères.<sup>[38]</sup> Il a été suggéré que les hydrates de gaz serait une solution économiquement viable lorsqu'un gisement de gaz se situe trop loin d'un gazoduc existant et/ou est de taille trop faible que pour justifier l'installation d'une unité de liquéfaction.<sup>[39, 40]</sup> L'utilisation des hydrates de gaz en tant que moyen de séparation a également fait l'objet de nombreuses études.<sup>[41]</sup> Ces études concernent principalement la séparation des mélanges gazeux.<sup>[41]</sup> Brièvement, l'idée est de tirer avantage de l'incorporation préférentielle d'un composé gazeux donné aux seins des hydrates lors de leur formation par rapport aux autres composés du mélange gazeux dont on veut séparer ce composé. Ajoutons que des études ont également démontré la faisabilité de l'utilisation des hydrates de gaz en tant que technologies de désalinisation, de séparation de liquides ioniques, de concentration de solutions aqueuses et de récupération de protéines.<sup>[41]</sup> Une dernière application des hydrates de gaz ayant un fort potentiel et faisant l'objet de nombreuses publications est leur utilisation en tant que moyen de stockage d'énergie thermique pour des applications de réfrigération et de conditionnement d'air. Ici, les propriétés exploitées sont l'importante enthalpie de dissociation des hydrates de gaz et leur température de changement de phase supérieure à celle du point de congélation de l'eau.

Le phénomène de formation des hydrates de gaz présente de très fortes similitudes avec le phénomène de cristallisation en solution. Ainsi, les concepts théoriques de base sur la cristallisation en solution, présentés dans la section précédente, sont communément utilisés pour



rendre compte de ce phénomène.<sup>[37, 42]</sup> Par exemple, à l'instar de la cristallisation en solution, la formation d'hydrates de gaz peut être décrite en termes de germination et de croissance ; l'existence d'un temps d'induction et d'une zone de métastabilité caractérise ces deux phénomènes ; la théorie générale de la germination s'applique directement à ceux-ci ; etc. La principale différence entre ces deux phénomènes réside dans le fait que la formation des hydrates de gaz implique un équilibre ternaire (gaz-solution-solide) là où la cristallisation en solution implique un équilibre binaire (solution-solide). Ainsi, dans le cas de la formation des hydrates de gaz, le soluté (assimilé aux molécules de gaz qui vont occuper les cavités des hydrates de gaz), en plus d'être présent au sein de la solution, est également présent dans une phase gazeuse en contact avec la solution au sein de laquelle sont dispersées les particules d'hydrates de gaz. Ce fait a pour conséquence qu'un transfert de matière gaz-liquide prend nécessairement place lors de cette formation (en plus du transfert de matière liquide-solide qu'elle a en commun avec la cristallisation en solution) et que celui-ci influence les cinétiques de germination et de croissance.

### 2.2.1 Structures des hydrates de gaz

Les hydrates de gaz communément rencontrés adoptent trois types de structure cristalline : deux cubiques, généralement dénommées « structure I » ou « sI » et « structure II » ou « sII », et une hexagonale, généralement dénommée « structure H » ou « sH » (voir Figure 2.12). La structure adoptée dépend principalement de la taille du/des gaz permettant de la former.

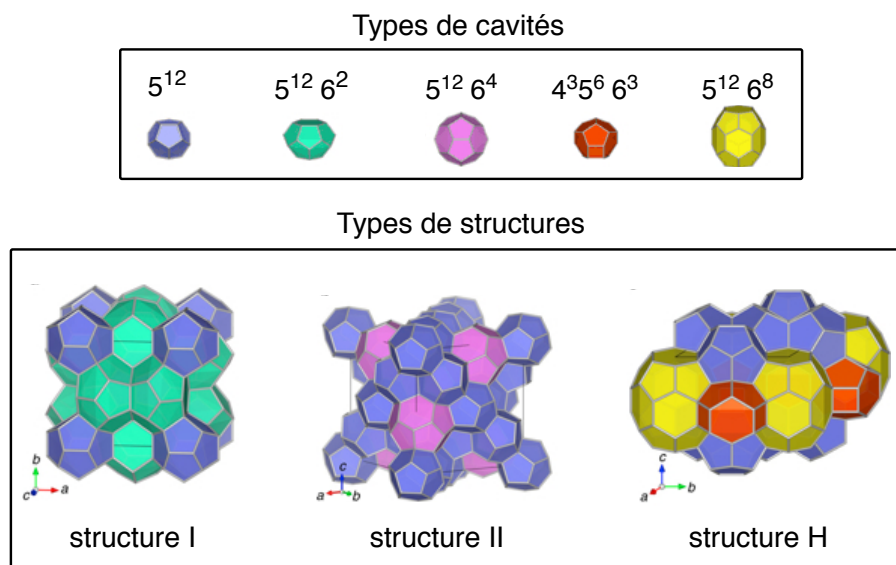


Figure 2.12 – Structures cristallines des hydrates de gaz communément rencontrés. Figure adaptée de Momma *et al.*<sup>[43]</sup>

La maille élémentaire de la structure I est composée de 46 molécules d'eau formant deux types de cavités, des petites et des grandes. Dans cette maille, les petites cavités sont au nombre de deux et les grandes au nombre de six et consistent respectivement en des dodécaèdres pentagonaux ( $5^{12}$ , douze faces pentagonales) et des tetrakaidécaèdres ( $5^{12}6^2$ , douze faces pentagonale et quatre faces hexagonales). Seuls les gaz ayant un diamètre moléculaire relativement petits (0.4-0.55 nm) permettent de former ce type de structure, comme e.g. le méthane, le dioxyde de carbone et l'éthane.

La maille élémentaire de la structure II est composée de 136 molécules d'eau formant également deux types de cavités, des petites et des grandes. Dans ce cas-ci, la maille élémentaire comprend seize petites cavités et huit grandes. Les petites cavités sont à nouveau de type  $5^{12}$  et les grandes sont des hexakaidécaèdres ( $5^{12}6^4$ , douze faces pentagonale et quatre faces hexagonales). Ces grandes cavités ont une taille plus importante que celles de la structure I alors que pour les petites l'inverse est vrai. Les gaz permettant de former des hydrates de structures II ont un diamètre moléculaire compris entre 0.6 et 0.7 nm, comme e.g. le propane et l'isobutane, ou inférieur à 0.42 nm, comme e.g. l'argon, le krypton, et l'azote.

Les structures I et II peuvent être générées à partir d'un gaz unique ou d'un mélange gazeux. Dans le cas d'une formation à partir d'un gaz unique, l'occupation de leurs cavités dépend de la taille des molécules de gaz. Ainsi, les petites molécule capables de stabiliser les structures sI ou sII (e.g. le dioxyde de carbone et l'argon, resp.) occupent à la fois les petites et les grandes cavités de ces structures.<sup>[37]</sup> Inversement, les molécules de taille plus importante à même de stabiliser les structures sI ou sII (e.g. l'éthane et le propane, resp.) occupent uniquement leurs grandes cavités, laissant leurs petites cavités vides. Dans le cas d'une formation à partir d'un mélange gazeux, les cavités peuvent être occupées par tous les types de molécules de ce mélange ayant une taille adéquate et dans une proportion dépendant de la composition du mélange gazeux et du type de molécules présentes. De plus, la formation d'hydrate de gaz à partir de deux gaz formant, purs, des hydrates de structure I, peut conduire à une transition structurale (sI/sII), quand l'un des gaz est de petite taille moléculaire (i.e. occupant significativement les petites cavités) et l'autre de taille moléculaire plus importante (i.e. occupant uniquement les grandes cavités).<sup>[37]</sup> Par exemple, la structure adoptée par un hydrate de gaz formé à partir d'un mélange de méthane et d'éthane peut être de type sI ou sII en fonction de la composition de ce mélange.<sup>[44]</sup>

La maille élémentaire de la structure H, composée de 34 molécules, diffère de celle des structures sI et sII dans le sens où elle est composée de trois types de cavité, dont deux sont petites et de taille comparables et une est de taille relativement plus grande. Cette maille élémentaire comprend trois petites cavités de type  $5^{12}$ , deux petites de types  $4^35^66^3$  (polyèdre ayant trois faces carrées, six faces pentagonales et 3 faces hexagonales) et une grande de type  $5^{12}6^8$  (polyèdre ayant douze faces pentagonales et huit faces hexagonales). Aussi, contrairement aux structures sI et sII, la structure H ne peut être formée à partir d'un unique gaz mais nécessite deux molécules de tailles différentes, une de petite taille et l'autre de grande taille (0.8-0.9 nm), afin de garantir sa stabilité. De plus, les molécules formant cet hydrate doivent non seulement avoir une taille adéquate, mais doivent également avoir une forme particulière, ce qui n'est pas non plus nécessaire aux structures sI et sII. Les gaz de petite taille moléculaire permettant de former cette structure sont par exemple le méthane et le xénon et les molécules de grande taille sont par exemple le neohexane et l'adamantane.

Alors que de nombreux solides se forment en ayant une composition bien définie, la composition des hydrates de gaz varie avec la température, la pression et la composition du fluide dans lequel il se forme. Ils sont donc qualifiés de composés non-stœchiométriques. Cette non-stœchiométrie a pour origine le fait que, pour un gaz ou un mélange gazeux donné, la stabilité de l'hydrate formé ne nécessite pas que les cavités pouvant être occupées le soient à 100%. Dès lors, une notion généralement utilisée pour rendre compte de la composition des hydrates de gaz est le nombre d'hydratation,  $n_w$ . Celui-ci indique le rapport relatif entre le nombre de molécules d'eau et le nombre de molécules de gaz au sein des hydrates de gaz. Par exemple le nombre d'hydratation idéal (ou minimum) pour un gaz formant un hydrate de structure sI de petite taille moléculaire, i.e. pouvant occuper les deux types de cavités de cette structure, comme le dioxyde de carbone, est de 5.75 (= 46 molécules d'eau par maille / 8 cavité par maille). Dans la réalité, le nombre d'hydratation des hydrates de gaz est toujours plus grand que le nombre d'hydratation idéal. Le caractère non-stœchiométrique des hydrates de gaz semble être lié au rapport entre la taille de la molécule de gaz et la taille de la cavité qu'elle peut occuper. Plus ce rapport tend vers l'unité et plus le caractère non-stœchiométrique des hydrates de gaz est prononcé.

### 2.2.2 Diagramme de phase et force motrice de la formation des hydrates de gaz

La thermodynamique de formation des hydrates de gaz a fait l'objet de nombreuses études depuis leur découverte. Ainsi, des données expérimentales sur les conditions de formation d'hydrates de gaz sont disponibles pour de nombreux systèmes et plusieurs méthodes informatiques bien établies permettent de prédire leurs diagrammes de phase (équilibre binaire, ternaire et points quadruples). A titre d'exemple, la Figure 2.13 présente l'allure du diagramme de phase (pression, température) du système eau + dioxyde de carbone.

Comme pour la cristallisation en solution, on parle généralement de sursaturation,  $\Delta\mu_H$  [J.unité const.<sup>-1</sup>], pour désigner la force motrice de la formation des hydrates de gaz. Dans le cas des hydrates de gaz formés à partir d'un seul gaz, la sursaturation est donnée par l'expression suivante :

$$\Delta\mu_H = \mu_{gs} + n_w\mu_w - \mu_h, \quad (2.22)$$

où  $\mu_{gs}$  [J.moléc<sup>-1</sup>],  $\mu_w$  [J.moléc<sup>-1</sup>], et  $\mu_h$  [J.unité const.<sup>-1</sup>] sont respectivement les potentiels chimiques d'une molécule de gaz, d'une molécule d'eau et d'une unité constitutive d'hydrate (une molécule de gaz et  $n_w$  molécules d'eau) dans la solution au sein de laquelle se forme l'hydrate de gaz concerné. Comme pour la cristallisation en solution, lorsque la sursaturation est positive, nulle ou négative, la solution est respectivement sursaturée et la formation des hydrates de gaz est possible, saturée et le système est à l'équilibre ou sous-saturée et les hydrates de gaz ne peuvent se former et se dissolvent s'ils sont présents.<sup>[45]</sup>

Toutes choses étant égales par ailleurs, la sursaturation associée à la formation des hydrates de gaz augmente avec l'augmentation de la pression et la diminution de la température. Dans les applications impliquant la production d'hydrates de gaz, la température utilisée ne descend typiquement pas en dessous de 273.15 K (étant donné que la formation de glace diminue le rendement de cette production) et la pression utilisée varie en fonction du compromis coût de compression/productivité.

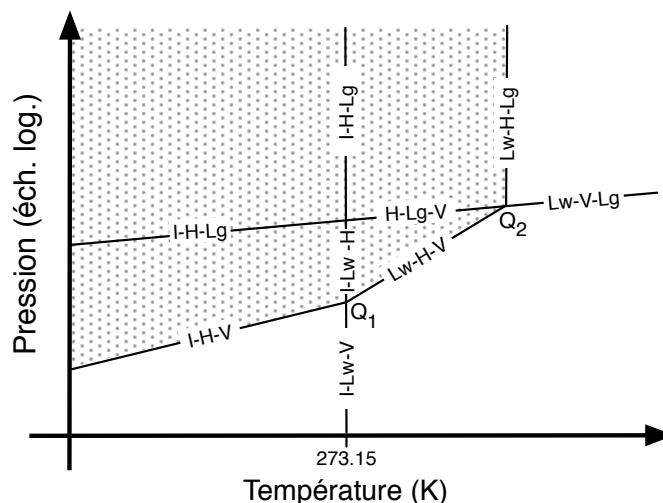


Figure 2.13 – Allure du diagramme de phase du système eau + dioxyde de carbone. I = glace ; Lw = phase liquide riche en eau; H = hydrate ; V = phase gazeuse riche en gaz formant l'hydrate concerné; Lg = phase liquide riche en gaz formant l'hydrate concerné. La zone pointillée représente le lieu des points où la formation d'hydrates de gaz est favorable d'un point de vue thermodynamique. Q<sub>1</sub> et Q<sub>2</sub> ont respectivement pour coordonnées (273.1 K, 1.256 MPa) et (283.0 K, 4.499 MPa). Figure adaptée de Sloan et Koh.<sup>[37]</sup>

Comme évoqué ci-dessus, la formation des hydrates de gaz est un changement de phase présentant de grandes similarités avec le phénomène de cristallisation en solution qui peut, comme ce-dernier, être décrit en termes de germination et de croissance.<sup>[37, 42]</sup>

### 2.2.3 Germination des hydrates de gaz

Il a été démontré que la théorie classique de la germination, présentée dans le point 2.1.2.1, peut s'appliquer directement à la germination des hydrates de gaz.<sup>[45]</sup> Elle permet, entre autres choses, de rendre compte du temps d'induction typiquement nécessaire à l'initiation de la formation des hydrates de gaz<sup>[46]</sup> et de l'existence d'une zone de métastabilité dans leurs diagrammes de phases.<sup>[37]</sup> La germination des hydrates de gaz possède néanmoins certaines caractéristiques propres.

A l'instar de la cristallisation en solution, la valeur du temps d'induction nécessaire à la germination des hydrates de gaz et son caractère aléatoire sont, toutes choses étant égales par ailleurs, inversement proportionnel à la force motrice appliquée.<sup>[47, 48]</sup> De plus, ce temps d'induction est également dépendant de paramètres opératoires tels que la présence d'impuretés

et les conditions d'écoulement.<sup>[37]</sup> De façon plus spécifique, le temps d'induction des hydrates de gaz est généralement plus court si la phase liquide dans laquelle la germination prend place a été préparée à partir d'hydrates de gaz dissociés ou de glace fondue. Cette particularité, généralement appelée « effet mémoire »,<sup>[37, 49]</sup> est attribuée au fait qu'un certain nombre de liaisons hydrogènes entre les molécules d'eau formant initialement la structure des hydrates de gaz, ou celle de la glace, sont conservées au sein de la phase liquide après que de telles structures s'y soient dissociées. Ainsi, ces liaisons résiduelles agiraient en tant qu'éléments structuraux favorisant la formation de germes d'hydrates de gaz. Cette effet mémoire disparaît lorsque la phase liquide est amenée à une température supérieure à environ 28°C.<sup>[37]</sup>

De manière générale, pour un système donné, la germination prend préférentiellement place dans les zones de haute sursaturation.<sup>[6]</sup> Dès lors, une autre des spécificités de la germination des hydrates de gaz est que l'occurrence de celle-ci est beaucoup plus probable au niveau de l'interface gaz-liquide typiquement présente dans les systèmes au sein desquels elle prend place. En effet, en plus d'abaisser l'énergie d'activation critique de la germination (cfr. point 2.1.2.2), cette interface, ou plus précisément la partie de la couche limite de diffusion située, coté liquide, directement sous cette interface, est généralement une zone de hautes concentrations en gaz dissous par rapport au cœur de la phase liquide.<sup>[37, 50]</sup> Ainsi, l'apparition des hydrates de gaz est souvent observée au niveau de cette interface. Certains auteurs, e.g. Englezos *et al.*,<sup>[42]</sup> affirment néanmoins que si un degré de sursaturation uniforme est atteint au sein de la phase liquide avant l'apparition de germes, e.g. via l'utilisation de conditions de mélange intenses, la germination peut prendre place en tout point de la phase liquide.

#### **2.2.4 Croissance des hydrates de gaz**

Le mécanisme conduisant à la croissance de particules d'hydrates de gaz dispersées dans une phase liquide pure et continue d'eau en contact avec une phase pur du gaz formant l'hydrate concerné implique une série d'étapes de transfert de matière et de chaleur. Cette croissance consiste en un changement de phase, s'opérant à la surface des particules d'hydrate de gaz, au cours duquel des molécules d'eau et de gaz dissous intègrent le réseau cristallin des particules (étape d'intégration). La croissance prenant place au sein de la phase liquide, les molécules d'eau nécessaires sont directement disponibles à la surface des particules, alors que les molécules de gaz, initialement en phase gazeuse, doivent d'abord être absorbées dans cette phase liquide (étape

d'absorption) et ensuite diffuser depuis le cœur de cette phase jusqu'à cette même surface (étape de diffusion). La génération des hydrates de gaz étant un processus exothermique, de la chaleur est produite à la surface des particules d'hydrates en formation. Celle-ci doit être continuellement évacuée, de la surface des particules vers le cœur de la phase liquide (étape de transfert de chaleur particules-bulk) et ensuite du cœur de la phase liquide vers l'environnement (étape de transfert de chaleur bulk-environnement), afin de maintenir des conditions de température favorables à la croissance dans le voisinage des particules en formation. Les étapes de la croissance des hydrates de gaz décrites ci-dessus prennent place de manière consécutive (absorption → diffusion → intégration → transfert de chaleur particule-bulk → transfert de chaleur bulk-environnement) et le taux de formation des hydrates, dans des conditions de sursaturation données, dépend logiquement de la somme des résistances pouvant être associées à chacune d'entre elles. Plus la résistance associée à une étape donnée est grande et plus son influence sur le taux de formation est prépondérante. La valeur prise par ces résistances dépend en grande partie des conditions expérimentales dans lesquelles la formation d'hydrates de gaz est menée.

La littérature compte un grand nombre d'études modélisant la croissance des hydrates de gaz. Une revue récente et approfondie de ce type d'études a été réalisée Ribeiro et Lage.<sup>[51]</sup> Ces études concernent principalement la formation d'hydrates à partir de CO<sub>2</sub> ou de gaz hydrocarbures de petites tailles (typiquement CH<sub>4</sub> ou C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>). Une grande partie des modèles développés ont pour objectif la détermination de la constante cinétique de l'étape d'intégration à partir de la mesure expérimentale du taux de formation d'hydrates de gaz au sein de petites cuves agitées.<sup>[42, 52-55]</sup> Ces modèles font tous l'hypothèse d'opération en conditions isothermes, i.e. ils assument que les résistances associées aux étapes de transferts de chaleur sont négligeables. Ainsi, ces modèles de croissance des hydrates de gaz intègrent seulement les étapes d'absorption, de diffusion et d'intégration dans leur formulation. Ces formulations s'inspirent généralement des travaux précurseurs d'Englezos *et al.*<sup>[42]</sup> et font, entre autre, appel au formalisme de la diffusion-intégration présenté au point 2.1.3.<sup>[37]</sup> D'autres modèles de croissance des hydrates de gaz ont été développés sur base d'une approche de type génie des procédés axée sur la prédiction du taux de formation plutôt que sur la détermination de paramètres fondamentaux. L'écriture de ces modèles repose typiquement sur l'hypothèse que les étapes de transfert de matière prenant place lors de cette croissance sont limitantes, i.e. que les résistances qui peuvent y être associées sont beaucoup

plus grandes que celles des autres étapes de la formation des hydrates de gaz. Ainsi, Mork et Gudmundsson<sup>[56]</sup> montrent que, pour les conditions expérimentales utilisées dans leur étude, le taux de formation des hydrates de gaz peut être modélisé de façon satisfaisante en ne tenant compte que des étapes d'absorption et de diffusion. Skovborg et Rasmussen<sup>[48]</sup> montrent eux que, pour les conditions expérimentales utilisées dans leur étude, cela peut être fait uniquement en tenant compte du phénomène d'absorption.

La non-prise en compte des phénomènes de transfert de chaleur impliqués dans la formation des hydrates de gaz dans les modèles évoqués ci-dessus peut se justifier par le fait que les études pour lesquels ils ont été formulés ont toutes recours à des réacteurs de petites tailles permettant des taux de refroidissement important, et donc un contrôle rigoureux de la température, et au sein desquels la formation d'hydrates de gaz est de faible intensité. Dans leur revue, Ribeiro et Lage<sup>[51]</sup> soulignent qu'un certain nombre d'études ont récemment mis en évidence que lorsque qu'un taux de formation d'hydrate de gaz important est obtenu, par exemple, via l'utilisation de réacteur de volume plus important, de conditions de mélange intenses ou encore d'additifs chimiques particuliers, l'obtention de conditions isothermes entre le contenu du réacteur de formation d'hydrates concerné et son environnement ne pouvait plus être assuré. Ainsi, dans ces études, une augmentation et un maintien de la température de la phase liquide à une température supérieure à celle imposée, typiquement à l'aide d'un liquide refroidissant circulant dans une double enveloppe, sont observés aux hauts taux de formation. Ribeiro et Lage<sup>[51]</sup> soulignent également qu'un lien direct entre l'augmentation du taux de formation des hydrates de gaz et l'augmentation de la capacité de refroidissement du réacteur dans lequel cette formation est opérée a pu être établi dans d'autres études. On comprend ainsi que les résistances associées aux étapes de transfert de chaleur lors de la formation des hydrates de gaz ne sont pas forcément toujours négligeables et qu'elles peuvent même complètement déterminer le taux de formation. Ainsi Ribeiro et Lage<sup>[51]</sup> concluent qu'il est clair que la cinétique de formation des hydrates de gaz constitue un problème couplé de transfert de matière et de chaleur et que celle-ci devrait être traitée comme tel dans les futures études de modélisation de la croissance des hydrates de gaz.

Notons qu'une des difficultés venant directement à l'esprit quand on envisage l'élaboration d'un modèle de formation des hydrates de gaz tenant compte à la fois des phénomènes de transfert de matière et de chaleur est le choix de la force motrice globale de cette formation. En effet, les



phénomènes de transfert de matière sont mus par l'existence de gradients de concentration alors que les phénomènes de transfert de chaleur le sont par l'existence de gradients de température.

## **2.3 Effet de l'écoulement sur les cinétiques de formation des hydrates de gaz**

L'expansion à l'échelle industrielle des applications des hydrates de gaz, mentionnées dans l'introduction du point précédent, n'a pas encore réellement eu lieu. En effet, un certain nombre de facteurs de nature économique et technologique font que ces applications sont encore au stade de développement. Premièrement, la formation d'hydrates de gaz nécessite généralement des pressions élevées, ce qui peut conduire à des coûts de fonctionnement prohibitifs liés à la compression des gaz jusqu'à une pression favorable à cette formation. En outre, les taux de formation d'hydrates de gaz généralement rapportés dans la littérature sont relativement faibles. La capacité des applications basées sur la formation d'hydrates de gaz à assurer des niveaux de production industriels reste donc encore à établir.<sup>[51, 57, 58]</sup> Enfin, il est souvent signalé que la formation d'hydrates de gaz implique des temps d'induction significativement longs (jusqu'à plusieurs heures) et, de surcroît, peu reproductibles, ce qui nuit également à la faisabilité de la mise en œuvre des applications des hydrates de gaz à l'échelle industrielle.<sup>[37, 47]</sup> Ainsi, une partie non négligeable de la littérature concernant les hydrates de gaz est consacrée au développement de stratégies permettant de produire des hydrates de gaz à bas coût et avec une haute productivité. Deux approches sont principalement étudiées. La première consiste en la recherche et le développement d'additifs chimiques favorisant la thermodynamique et/ou la cinétique de formation des hydrates de gaz.<sup>[59-61]</sup> Autrement dit, cette approche réside en l'identification de composés dont l'utilisation permet de générer des hydrates dans des conditions de pression et de température plus douces et avec des taux de formation plus élevés. La deuxième stratégie consiste à développer des équipements dont le design et les spécificités permettent de générer des hydrates de gaz avec des taux de formation importants.<sup>[60, 62]</sup>

### **2.3.1 Écoulement et cinétique de croissance des hydrates de gaz**

Comme expliqué dans le point précédent, le taux de formation des hydrates de gaz est proportionnel à une force motrice globale pondérée par une résistance globale constituée de la somme des différentes résistances associées aux phénomènes de transfert de matière et de chaleur

impliqués dans cette formation. Dès lors, pour augmenter le taux de formation des hydrates de gaz, sans avoir à recourir à une diminution de la température et/ou à une augmentation de la pression (modifications conduisant à une augmentation de la force motrice mais généralement énergivores) ou encore à l'ajout d'additifs (souvent coûteux et/ou toxiques), on peut se tourner vers la diminution des résistances associées à ces différents phénomènes de transfert. La méthode la plus simple et la plus économique généralement utilisée dans le domaine de l'ingénierie des procédés pour augmenter l'intensité avec laquelle prend place un processus physico-chimique donné impliquant des phénomènes de transfert est, lorsque c'est possible, de le mettre en œuvre en présence d'un écoulement. En effet, la présence d'un écoulement permet, de manière générale, de diminuer les résistances associées à ces phénomènes.

Les études concernant la formation des hydrates de gaz sont généralement réalisées en présence d'un écoulement. Certaines d'entre elles mettent en évidence un effet promoteur de l'augmentation de l'intensité de l'écoulement sur le taux de formation des hydrates de gaz.<sup>[42, 49, 56, 63-68]</sup> Cet effet promoteur peut, potentiellement, être relié à la diminution de toutes les résistances associées aux différents phénomènes de transfert impliqués dans cette formation.

De manière générale, le fait que les résistances associées aux phénomènes de transfert de matière et de chaleur diminuent lorsque l'intensité de l'écoulement au sein du milieu dans lequel ils prennent place augmente peut, d'une part, s'expliquer par l'augmentation résultante des coefficients de transfert associés à ces phénomènes. L'augmentation de ces coefficients avec l'augmentation de l'intensité de l'écoulement résulte de la diminution de l'épaisseur des couches limites de diffusion (massique ou thermique) aux bornes desquelles ces phénomènes de transfert s'établissent. D'autre part, la diminution de ces résistances avec l'augmentation de l'intensité de l'écoulement peut également s'expliquer par l'augmentation résultante de la surface totale au travers de laquelle ces phénomènes se déroulent. Dans le cas de l'absorption d'un gaz dispersé dans une phase liquide continue, l'augmentation de l'intensité du mélange conduit, typiquement, à une diminution de la taille des bulles de gaz présentes dans la phase liquide. Elle résulte également en une augmentation du volume total de gaz présent en tout temps dans la phase liquide, une quantité généralement dénommée "rétention gazeuse".<sup>[9, 69, 70]</sup> Il peut être ajouté que pour les cuves agitées, la rotation de l'agitateur peut conduire, en particulier à des vitesses de rotation élevées, à la déformation et à la rupture de la surface libre du liquide ainsi qu'à l'entraînement du gaz du ciel gazeux dans le cœur de la phase liquide.<sup>[71]</sup> Dans le cas d'un

transfert de matière ou de chaleur entre des particules solides et une phase liquide moins dense, la présence d'un écoulement tend à diminuer le nombre de particules reposant au fond du contenant du fait de leur sédimentation, et ce, avec d'autant plus d'efficacité que l'écoulement présent est intense.

Malgré le potentiel que représente la manipulation des conditions d'écoulement en tant que moyen économique d'augmentation du taux de formation des hydrates de gaz, il n'existe pas d'étude traitant de l'effet de l'écoulement sur le taux de formation des hydrates de gaz de manière approfondie. De plus, dans leur quasi-totalité, les études, mentionnées ci-dessus, mettant en évidence cet effet sont d'une utilité limitée relativement à la conception de réacteurs de formation d'hydrates de gaz de grandes tailles et efficaces. En effet, les dispositifs expérimentaux agités utilisés dans les études de formation d'hydrates de gaz consistent, le plus souvent, en de petites enceintes étanches agitées par un barreau magnétique ou, plus rarement, en de petites cuves agitées pressurisables, dans lesquelles le volume de la phase liquide utilisée dépasse rarement le litre. L'utilisation de volumes de si petite taille ne permet pas de refléter les différentes limitations, particulièrement en termes de transfert de chaleur, pouvant typiquement être rencontrées au sein de réacteurs industriels. De plus, l'effet de l'écoulement est généralement rapporté en termes de l'effet de la variation d'un unique paramètre, bien souvent spécifique au dispositif expérimental utilisé (e.g. vitesse de rotation d'un mobile d'agitation donné), sur le taux de formation global. Ce fait rend difficile l'identification de caractéristiques générales liées à l'écoulement dont l'optimisation permettrait de maximiser le taux de formation des hydrates de gaz à l'échelle industrielle. En outre, de telles informations ne permettent pas de déterminer quelles sont les étapes de la formation des hydrates de gaz particulièrement influencées par ces caractéristiques ni l'ampleur de cette influence. Ainsi, les études existantes ne permettent pas d'émettre de conclusions d'ordre général pouvant être appliquées au design et à l'optimisation des conditions d'écoulement d'autres systèmes ou à d'autres échelles.

### **2.3.2 Écoulement et cinétique de germination des hydrates de gaz**

Le fait que les temps d'induction typiquement observés lors de la conduite d'expériences de formation d'hydrates de gaz soient significativement longs et peu reproductibles est généralement attribué au caractère stochastique inhérent au phénomène de germination. Comme mentionné ci-dessus, un certain nombre de facteurs influencent la valeur et le degré de reproductibilité de ce

temps d'induction. Ainsi, toutes choses étant égales par ailleurs, l'augmentation de la force motrice appliquée au système,<sup>[47, 48]</sup> l'adjonction d'additifs chimiques particuliers,<sup>[72-74]</sup> ou le recours à l'effet mémoire<sup>[37, 49]</sup> permettent de diminuer la valeur du temps d'induction du fait de leur effet promoteur sur la cinétique de germination. En outre, l'application de stimuli externes sous la forme d'ondes ultrasoniques<sup>[75]</sup> ou d'un champ magnétique<sup>[76]</sup> a également montré sa capacité à diminuer ce temps d'induction. De manière similaire, un certain nombre d'études ont également mis en évidence que l'agitation mécanique de la phase liquide, comparativement à une situation où cette dernière est laissée au repos, permet de réduire le temps d'induction associé à la formation des hydrates de gaz et que cette réduction est d'autant plus importante que l'intensité de l'agitation appliquée est grande.<sup>[42, 48, 63, 64, 77-80]</sup> Il est généralement considéré que l'application de ces stimuli facilite l'occurrence du phénomène de germination mais la nature de leur effet respectif sur ce phénomène est mal comprise.

De manière évidente, l'agitation mécanique de la phase liquide représente un moyen pratique et économique de diminuer le temps d'induction associé à la formation d'hydrates de gaz. Néanmoins, les études, mentionnées ci-dessus, montrant que l'augmentation de l'intensité de l'agitation conduit à une diminution de ce temps d'induction ne permettent pas de tirer des conclusions générales qui pourraient être utilisées pour développer des stratégies de mélange exploitant cet effet et applicable à d'autres systèmes ou échelles que ceux utilisés dans ces études. En, effet, le plus souvent, les dispositifs expérimentaux utilisés dans ces études consistent en de petites enceintes agitées par un barreau magnétique ou, plus rarement, par un mobile d'agitation. Dans de tels dispositifs, les conditions d'écoulement au sein de la phase liquide à partir de laquelle les hydrates de gaz sont formés sont très hétérogènes. Par conséquent, les caractéristiques de l'écoulement susceptibles d'avoir un impact sur le temps d'induction (telles que l'intensité de la vorticité, l'amplitude du cisaillement, la puissance dissipée par unité de masse, le type de régime d'écoulement, etc.) varient dans une large gamme de valeurs. De plus, les résultats de ces études sont presque toujours rapportés en termes de l'effet d'un unique paramètre lié à écoulement, généralement spécifique au dispositif utilisé (typiquement la vitesse de rotation du barreau magnétique ou du mobile d'agitation), et les informations (comme les dimensions exactes du dispositif) qui permettraient de relier ce paramètre à d'autres caractéristiques de l'écoulement ne sont généralement pas fournies. Dans ces conditions, il n'est pas possible d'identifier des caractéristiques clés de l'écoulement dont l'optimisation permettrait

de minimiser le temps d'induction. Enfin, ces études ne permettent généralement pas de distinguer, parmi les différentes étapes conduisant à la détection de l'enclenchement de la formation des hydrates de gaz (génération de la sursaturation au sein de la phase liquide, germination et croissance), lesquelles sont principalement influencées par les conditions d'écoulement.

## **2.4 Conclusion de la revue de littérature**

### **2.4.1 Cristallisation en solution par refroidissement en mode batch et ensemencement**

L'ensemencement est une méthode qui permet d'améliorer significativement le contrôle et la répétabilité des opérations de cristallisation par refroidissement de type batch. Néanmoins, dans sa version classique, l'implémentation de cette méthode requiert une optimisation minutieuse et la préparation des semences nécessite une série d'étapes longues et coûteuses. Ainsi, dans la pratique, les atouts puissants de cette méthode sont souvent relégués au second plan du fait de l'existence de ses inconvénients et cette méthode est bien souvent évitée.

### **2.4.2 Écoulement et cinétique de croissance des hydrates de gaz**

Malgré le potentiel que représente la manipulation des conditions d'écoulement en tant que moyen économique d'augmentation du taux de formation des hydrates de gaz, il n'existe pas d'étude traitant de l'effet de l'écoulement sur le taux de formation des hydrates de gaz de manière approfondie. De manière à pouvoir dégager des informations pertinentes pour le design de conditions d'écoulement permettant la conception de réacteurs de formation d'hydrates de gaz performants et d'échelle industrielle, il serait nécessaire de réaliser des expériences de formation d'hydrates dans des dispositifs expérimentaux de tailles plus importantes que celles de ceux généralement utilisés, jusqu'à présent, dans la littérature. De plus, afin d'être à même d'identifier un ou plusieurs paramètres liés à l'écoulement indépendant du type de dispositif utilisé et ayant un effet majeur sur l'accroissement du taux de formation des hydrates de gaz, il serait bénéfique de réaliser ces expériences pour des conditions d'écoulement variées. Enfin, de façon à déterminer, parmi l'ensemble des étapes de la formation des hydrates de gaz, celles particulièrement influencées par ces paramètres, ainsi que l'ampleur de cette influence, il serait

nécessaire d'élaborer un modèle de formation des hydrates de gaz tenant compte à la fois des phénomènes de transfert de matière et de chaleur impliqués dans cette formation.

### **2.4.3 Écoulement et temps d'induction de la formation des hydrates de gaz**

Bien que l'agitation mécanique de la phase liquide au sein de laquelle prend place la formation des hydrates de gaz représente un moyen pratique et économique de diminuer le temps d'induction associé à cette formation, l'effet des conditions d'écoulement sur le temps d'induction de la formation des hydrates de gaz n'a, jusqu'à présent, pas fait l'objet d'une étude spécifique. De manière à dégager des informations pertinentes sur cet effet, il serait nécessaire de réaliser une étude expérimentale dans des conditions d'écoulement contrôlées et facilement caractérisables. De plus, il serait intéressant de distinguer, parmi les différentes étapes menant à la détection de l'enclenchement de la formation des hydrates de gaz, celles principalement influencées par les conditions d'écoulement.

## **CHAPITRE 3 DÉMARCHE DE L'ENSEMBLE DU TRAVAIL DE RECHERCHE ET ORGANISATION GENERALE DU DOCUMENT INDIQUANT LA COHERENCE DES CHAPITRES PAR RAPPORT AUX OBJECTIFS DE LA RECHERCHE**

L'objectif général de ce travail de thèse est d'alimenter le corpus des connaissances scientifiques au sujet de la cristallisation en solution et d'ainsi contribuer à la rationalisation de sa mise en œuvre à l'échelle industrielle. Ce travail se concentre plus spécifiquement sur l'effet des conditions d'écoulement au sein des cristallisoirs sur la cristallisation en solution.

### **3.1 Objectifs spécifiques et méthodologies associées**

#### **3.1.1 Écoulement et cinétique de croissance des hydrates de CO<sub>2</sub>**

Le premier objectif spécifique de ce travail de thèse est de caractériser expérimentalement l'impact des conditions d'écoulement au sein de la phase liquide dans laquelle prend place la formation des hydrates de CO<sub>2</sub> sur le taux de formation des hydrates de CO<sub>2</sub>.

La réalisation de cet objectif est motivée par le potentiel que représente la manipulation des conditions d'écoulement présentes au sein des réacteurs de formation d'hydrates de CO<sub>2</sub> en tant que moyen économique et pratique d'augmentation de l'intensité avec laquelle prend place cette formation.

L'accomplissement de cet objectif s'appuie sur la réalisation d'expériences de formation d'hydrates de CO<sub>2</sub> conduites dans des conditions d'écoulement variées produites dans un réacteur de type cuve agitée de taille moyenne (20 L) opéré en mode semi-continu. Les différentes conditions d'écoulement sont générées grâce à l'utilisation de trois mobiles d'agitation différents opérés à différentes vitesses de rotation. De plus, un modèle mathématique original de l'ensemble du processus de formation des hydrates de CO<sub>2</sub>, assignant une résistance à chacune de ses étapes constitutives, est établi. Pour chaque condition expérimentale, le taux de formation est mesuré et l'étape limitante est déterminée sur base de la valeur des différentes résistances. Les efficacités respectives des trois mobiles d'agitation utilisés sont comparées, et pour chaque mobile d'agitation, l'influence de la vitesse de rotation sur l'étape limitante est discutée.

### **3.1.2 Écoulement et cinétique de germination des hydrates de CO<sub>2</sub>**

Le deuxième objectif spécifique de ce travail de thèse est de caractériser expérimentalement l'effet du taux de cisaillement au sein de la phase liquide dans laquelle prend place la formation des hydrates de gaz sur le temps d'induction associé à la formation des hydrates de gaz.

La réalisation de cet objectif est motivée par le potentiel que représente la manipulation des conditions d'écoulement présentes au sein des réacteurs de formation d'hydrates de CO<sub>2</sub> en tant que moyen économique et pratique de diminution du temps nécessaire à l'enclenchement de leur formation.

L'atteinte de cet objectif repose sur la réalisation de mesures de temps d'induction au cours d'expériences de formation d'hydrates de gaz, utilisant le système CO<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O-tetrahydrofuran (CO<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O-THF) comme système modèle, réalisées dans un réacteur de type Couette-Taylor. Ce type de réacteur permet de soumettre la phase liquide au sein de laquelle prend place la formation des hydrates de gaz à un écoulement quasiment homogène de cisaillement pur et de varier aisément l'intensité du taux de cisaillement appliqué. L'effet sur le temps d'induction de l'application de différents taux de cisaillement constants tout au long de l'expérience de formation ainsi que celui de l'application d'un haut taux de cisaillement en début d'expérience pour différentes périodes de temps suivie d'une baisse rapide jusqu'à un taux de cisaillement modéré sont examinés. Les résultats obtenus sont discutés au regard de l'impact que les différentes conditions d'écoulement examinées ont sur les différentes étapes menant à la détection de l'enclenchement de la formation des hydrates de gaz.

### **3.1.3 Développement d'un procédé de cristallisation en solution par refroidissement en mode batch.**

Le troisième objectif spécifique de ce travail de thèse est le développement d'un procédé de cristallisation en solution par refroidissement en mode batch robuste et reproductible, vis-à-vis de la forme cristalline produite et de la prévention de l'occurrence d'un phénomène de prise en masse, d'un principe actif récemment développé par la société pharmaceutique UCB.

La réalisation de cet objectif est motivée par le fait qu'une étude approfondie, préalable au présent travail et réalisée par UCB, a révélé que la conduite de cette opération de manière standard sans ensemencement est peu reproductible, qu'elle permet difficilement de générer



exclusivement et directement la forme cristalline d'intérêt et qu'elle peut conduire, de manière peu prédictible, à une prise en masse de la solution cristallisante.

De manière à atteindre cet objectif, un procédé exploitant une méthode d'ensemencement récemment développée, permettant de s'affranchir des limitations de la méthode classique, est proposé et examiné expérimentalement. Le procédé envisagé est basé sur la production de semences cristallines de la forme d'intérêt par germination primaire au sein d'un réacteur tubulaire, suivie d'une croissance de ces semences en milieu agité contrôlé en température. Les propriétés particulières de l'écoulement mis en œuvre au sein du réacteur tubulaire permettent d'y contrôler finement l'allure des champs de température et de concentration (et donc de sursaturation) et, de manière inédite, de circonscrire l'apparition de cristaux à la partie centrale de l'écoulement (afin de prévenir tout risque d'incrustation de la paroi interne du réacteur). Un nombre limité de paramètres expérimentaux et de conditions expérimentales relatifs à la conduite du réacteur tubulaire et du système agité au sein duquel est mise en œuvre la croissance des semences produites sont examinés par rapport à leur effet sur le type de forme cristalline générée en sortie du réacteur tubulaire et l'occurrence du phénomène de prise en masse au sein du système agité. Le but est ici d'identifier un ensemble de conditions expérimentales adéquates menant de manière reproductible, pour le réacteur tubulaire, à la génération de semences cristallines de la forme d'intérêt et, pour le système agité, à un accroissement de la masse des cristaux de la forme d'intérêt sans prise en masse. La conduite de ces deux systèmes pourrait ultérieurement être optimisée en partant de cet ensemble de conditions expérimentales adéquates relativement à d'autres propriétés importantes. En outre, une simulation des champs de vitesse, de température, de concentration et de sursaturation présents au sein du réacteur tubulaire au cours d'une expérience typique est réalisée. Les conséquences attendues des propriétés de l'écoulement au sein du réacteur tubulaire, identifiées à partir de la simulation, sur la production des semences cristallines et leurs caractéristiques sont également discutées.

## 3.2 Organisation des chapitres

Le Chapitre 4 est constitué d'un article publié dans le journal AIChE. Il présente les résultats des mesures de taux de formation d'hydrates de  $\text{CO}_2$  obtenus pour différentes conditions d'écoulement au sein de la phase liquide dans laquelle prend place cette formation, le modèle original de cette formation et l'analyse des résultats de taux de formation en termes d'étape limitante réalisée sur base de ce modèle.

Le Chapitre 5 est constitué d'un article soumis pour publication. Il présente les résultats des mesures de temps d'induction associés à la formation d'hydrates de  $\text{CO}_2$ -THF obtenus pour différentes conditions d'écoulement au sein de la phase liquide dans laquelle prend place cette formation et l'analyse de ces résultats en termes de l'impact que ces conditions d'écoulement ont sur les différentes étapes menant à la détection de l'enclenchement de la formation des hydrates de gaz.

Le Chapitre 6 présente les résultats de mise en œuvre d'un nouveau procédé de cristallisation d'un principe actif récemment développé par la société pharmaceutique UCB basé sur la production de semences cristallines de la forme d'intérêt par germination primaire au sein d'un réacteur tubulaire, suivie d'une croissance de ces semences en milieu agité contrôlé en température. Ce manuscrit présente également les résultats de la simulation des caractéristiques de l'écoulement au sein du réacteur tubulaire lors d'une expérience typique.

Le Chapitre 7 présente une discussion générale intégrée en regard des aspects méthodologiques et des résultats en lien avec la revue critique de la littérature. L'accent est mis sur l'originalité et la contribution scientifique de chacune des parties du travail.

## CHAPITRE 4    ARTICLE 1 : IMPACT OF THE FLUID FLOW CONDITIONS ON THE FORMATION RATE OF CARBON DIOXIDE HYDRATES IN A SEMI-BATCH STIRRED TANK REACTOR

S. Douïeb, L. Fradette, F. Bertrand, and B. Haut. *AIChE J.*, vol. 61, no. 12, pp. 4387–4401, Jul. 2015.

### Abstract

CO<sub>2</sub> hydrate formation experiments are performed in a 20 L semi-batch stirred tank reactor using three different impellers (a down-pumping pitched blade turbine, a Maxblend™, and a Dispersimax™) at various rotational speeds to examine the impact of the flow conditions on the CO<sub>2</sub> hydrate formation rate. An original mathematical model of the CO<sub>2</sub> hydrate formation process that assigns a resistance to each of its constitutive steps is established. For each experimental condition, the formation rate is measured and the rate-limiting step is determined on the basis of the respective values of the resistances. The efficiencies of the three considered impellers are compared and, for each impeller, the influence of the rotational speed on the rate-limiting step is discussed. For instance, it is shown that a formation rate limitation due to heat transfer can occur at the relatively small scale used to perform our experiments.

### 4.1 Introduction

Carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) capture and storage (CCS) has become a major research focus due to the potential of CCS for mitigating anthropogenic CO<sub>2</sub> emissions. CCS is aimed at large point emission sources such as fossil fuel power plants and major industrial CO<sub>2</sub>-emitters such as cement kiln plants and refineries. In this method, CO<sub>2</sub> is first separated (“captured”) from flue/fuel gases, transported and then either isolated from the atmosphere in a long-term storage location or used industrially.<sup>[81, 82]</sup> Reducing the cost of separation, which is the principal financial impediment to CCS projects, is one of the main challenges to making industrial CCS deployment economically feasible.<sup>[41, 81, 82]</sup> Conventional separation technologies based on chemical absorption, physical adsorption, membrane separation and cryogenic distillation are very energy intensive and suffer from other drawbacks such as chemical degradation, low capacity, or high capital costs.<sup>[57, 81, 83, 84]</sup>

Hydrate-based CO<sub>2</sub> separation (HBCS) techniques have been receiving increasing attention as promising viable alternatives to conventional capture technologies.<sup>[57, 81, 85]</sup> In these techniques, flue/fuel gases containing CO<sub>2</sub> are exposed to liquid water under high pressure, resulting in the formation of CO<sub>2</sub> hydrates. Gas hydrates are ice-like solid compounds in which gas molecules are physically trapped by van der Waals forces in polyhedral cages formed by hydrogen-bonded water molecules.<sup>[37]</sup> Gases that form hydrates when they come into contact with liquid water at the appropriate temperature (typically less than 300 K) and pressure (typically more than 0.6 MPa) are small molecules (< 0.9 nm), including light hydrocarbon gases such as methane and CO<sub>2</sub>, rare gases such as argon and krypton, and diatomic gases such as nitrogen and oxygen.<sup>[86]</sup> The basis of CO<sub>2</sub> separation by gas hydrate formation is that, when a flue/fuel gas is put in contact with liquid water in conditions leading to the formation of hydrates, CO<sub>2</sub> is preferentially incorporated into the cages of the formed hydrates, compared to the other molecules of the gas. This results in a CO<sub>2</sub>-rich hydrate phase and a CO<sub>2</sub>-poor residual gas phase.<sup>[41, 57]</sup> This formation, taking place within the liquid water phase, can be described as a crystallization in solution process that involves a series of mass and heat transfer steps.<sup>[42]</sup>

Relative to the other separation techniques, the advantages of HBCS techniques are the high storage capacity, low investment, small energy penalty, simple process and environmental friendliness.<sup>[57, 58, 87]</sup> Furthermore, the decomposition of the hydrates generates CO<sub>2</sub> at elevated pressure, which reduced the compression costs associated to the downstream CCS steps (transport, storage or sequestration).<sup>[68, 87]</sup> Lastly, gas hydrates have also been considered as a potential means for deep ocean storage of CO<sub>2</sub>.<sup>[88, 89]</sup> Nonetheless, several factors make that HBCS is still in the research stage. First, this technology is relatively recent comparatively to the established CO<sub>2</sub> separation technologies. Additional efforts have to be made in the acquisition and modeling of phase equilibrium data for CO<sub>2</sub>-other gas(es)-in-water<sup>[37, 90-92]</sup> and intrinsic kinetics data relative to the formation of hydrate from such systems<sup>[41, 51, 65, 93, 94]</sup>. These information are of fundamental importance for the design of separation processes utilizing gas hydrate formation. Secondly, CO<sub>2</sub> hydrate formation typically requires high pressure, especially if the CO<sub>2</sub> concentration in the hydrate-forming gas mixture is low, which can lead to prohibitive operating costs related to the compression of the gas to the necessary hydrate formation pressure. This fact is currently limiting the interest of the application of HBCS for the treatment of flue gases (post-combustion CO<sub>2</sub> capture), in which the CO<sub>2</sub> concentration is typically low (~10-20

mol%).<sup>[58, 87]</sup> However, it is believed that HBSC would be more competitive than conventional capture technologies for the treatment of fuel gases from gasification plants (pre-combustion capture), generally called “synthesis gas” or “syngas”, in which the CO<sub>2</sub> concentration can be much higher.<sup>[58, 74, 87]</sup> For example, a syngas that has undergone a water gas shift reaction typically has a CO<sub>2</sub> concentration on the order of 40 mol% (the rest of the gas being principally composed of H<sub>2</sub>) and comes out of the water gas shift converter at relatively high pressure, which is advantageous for hydrate formation.<sup>[58, 87]</sup> Finally, the capability of HBCS techniques to process the important amount of CO<sub>2</sub> involved in CCS applications with a sufficient productivity has yet to be established.<sup>[51, 57, 58]</sup>

In order to contribute to the transfer of HBCS techniques from the laboratory benches to industrial scale applications such as CCS, there is an ongoing search for strategies that would enable to generate CO<sub>2</sub> hydrates at low operating costs and with a high productivity. Two approaches are receiving the most attention. The first is the development of chemical additives that can moderate the CO<sub>2</sub> hydrate formation conditions (thermodynamic additives) or promote their rate of formation (kinetic additives). Although, to date, no stand-out additives have been identified, some thermodynamic additives, such as Tetra-n-butyl ammonium fluoride, Cyclopentane, Tetrahydrofuran and Tetra-n-butyl ammonium bromide, and some kinetic additives, such as sodium dodecyl sulfate, have demonstrated their ability to considerably reduce the equilibrium hydrate formation pressure and substantially promote the hydrate formation rate, respectively.<sup>[51, 61, 74, 87, 95-97]</sup> The second approach is the development of apparatuses specifically designed to generate gas hydrates with a high productivity.<sup>[60, 62, 98]</sup> A great effort is being made to find efficient contacting mode between the gas, liquid and solid phases in terms of mass and heat transfer performances.<sup>[57, 87]</sup> The apparatuses developed generally resort to bubbling, spraying, and stirring.<sup>[62, 80, 98-101]</sup> Another point of focus is the development of apparatus that operate in continuous mode.<sup>[57]</sup> While no compelling breakthrough apparatus design has yet emerged, several advanced pilot scale reactors, recently developed by different groups, have demonstrated their capability to produce CO<sub>2</sub> hydrate at high rate for extended periods of time and their potential for scalability. For example, Szymcek *et al.*<sup>[102]</sup> developed a continuous jet hydrate reactor, that contacts CO<sub>2</sub> and water using a multiple capillary injector system and extrudes hydrate solid particles. Another example is the tubular continuous flow reactor designed

by Yang *et al.*<sup>[85]</sup>, that consists of a Venturi gas-liquid mixer followed by several tubular finned heat exchangers.

The most straightforward and economic method used in chemical engineering to increase the rate at which a given process involving mass and heat transfers takes place is to carry it out in the presence of a flow field. Surprisingly, no extensive study on the effect of the flow conditions on the formation rate of gas hydrates has been performed. A great number of gas hydrate formation studies have been carried out with mechanical agitation or under flowing conditions, and several have shown that an increase in mixing intensity results in an increase in the formation rate.<sup>[42, 49, 56, 63-68]</sup> However, the results from these studies with respect to the effect of the flow conditions on the gas hydrate formation rate are of limited use for the design of efficient large-scale reactors. More often than not, the experimental setups used in these studies consist in small-agitated vessels in which the liquid volume almost never exceeds one litre. Such small volumes do not reflect the various limitations, especially heat transfer, that are typically encountered with industrial size reactors. Furthermore, the results of these studies are almost always reported in terms of the effect of a unique fluid flow-related parameter, generally only linked to the mixing intensity and specific to the setup used (such as the rotational speed of a given impeller or the fluid velocity), on the global hydrate formation rate. This fact makes it difficult to identify general flow characteristics that lead to high formation rate. Moreover, it does not allow determining neither which steps of the CO<sub>2</sub> hydrate formation process are particularly influenced by these characteristics nor the extent of these influences. Consequently, these studies do not allow drawing general conclusions that could be applied to design and optimize the flow conditions of other systems or scales.

The general objective of this work is to characterize the impact of the flow conditions on the CO<sub>2</sub> hydrate formation rate. For this purpose, several CO<sub>2</sub> hydrate formation experiments are performed under different flow conditions using a medium-sized (20 L) semi-batch stirred tank reactor. Stirred tanks, in addition to being used for industrial applications, are well suited for studies requiring different flow conditions. To generate various flow conditions, two fluid flow-related parameters are varied. First, different rotational speeds of the impeller are used. Secondly, three different impellers are utilized: a down-pumping pitched blade turbine (PBDT), a Maxblend<sup>TM</sup>, and a Dispersimax<sup>TM</sup>. The impact of the flow conditions generated by the impellers on the CO<sub>2</sub> hydrate formation rate is characterized based on their effect on two variables: the

magnitude of the formation rate and the nature of the rate-limiting step. The CO<sub>2</sub> hydrate formation rate is measured directly. The nature of the rate-limiting step is identified using two methods. The first is based on an original mathematical representation of the CO<sub>2</sub> hydrate formation process that assigns a resistance to each of its constitutive steps, including those related to heat transfer that are generally not taken into consideration in studies using small reactors. The rate-limiting step is determined by comparing the respective values of the resistances, evaluated experimentally. For the second method, the rate-limiting step is determined by comparing the actual temperature-concentration position of the bulk of the liquid phase during a hydrate formation experiment in the relevant isobaric CO<sub>2</sub>-in-water solubility diagram, with those corresponding to different limiting cases in which the CO<sub>2</sub> hydrate formation rate is solely limited by one of the constitutive steps of the hydrate formation process.

## 4.2 Experimental method

### 4.2.1 Experimental equipment

A schematic diagram of the experimental equipment used to perform the CO<sub>2</sub> hydrate formation experiments is shown in Figure 4.1. These experiments are carried out in a jacketed stirred tank reactor (Parker Autoclave Engineers Inc.) equipped with an agitator shaft on which various types of impellers can be mounted. The tank has a standard configuration. First, it has a cylindrical shape and a 2:1 elliptical bottom. Secondly, it has four plate baffles vertically mounted at the tank wall, uniformly spaced and extending from the tank bottom to above the liquid surface. Finally, it is characterized by the following geometrical relationships:  $D = H$ ,  $d = D/3$  or  $D/2$ ,  $W_b = D/12$  where  $D$  [m] is the tank inner diameter,  $H$  [m] is the liquid height,  $d$  [m] is the impeller diameter and  $W_b$  [m] is the baffle width. The tank has inner diameter of 0.3 m and a total volume of 38 L. For all the experiments, the tank is filled with 20 L of distilled water in order to ensure that  $D = H$ . All the parts of the tank in contact with its content are made of 316 stainless steel. The reactor is designed to operate at pressures up to 7.0 MPa and temperatures up to 350°C. The volume of the tank jacket is 7 L. A gas cylinder is used to supply the tank with pressurized CO<sub>2</sub> (>99.8 % purity, Air liquide). An electrical motor coupled to a variable speed controller (Altivar-5 series 45-2, Telemecanique) is used to adjust the rotational speed of the agitator shaft up to a maximum speed of 700 rpm. A thermostated circulating bath (model 6506, Polyscience) is used to pump a

heat transfer fluid consisting of a mixture of ethylene glycol and water (50/50, V/V) through the tank jacket at a constant flow rate (approximately 15 L/min) and at a temperature ranging from -10°C to 40°C. The thermostated circulating bath is used with its built-in internal temperature probe and is therefore controlling the temperature of the heat transfer fluid at the inlet of the tank jacket.

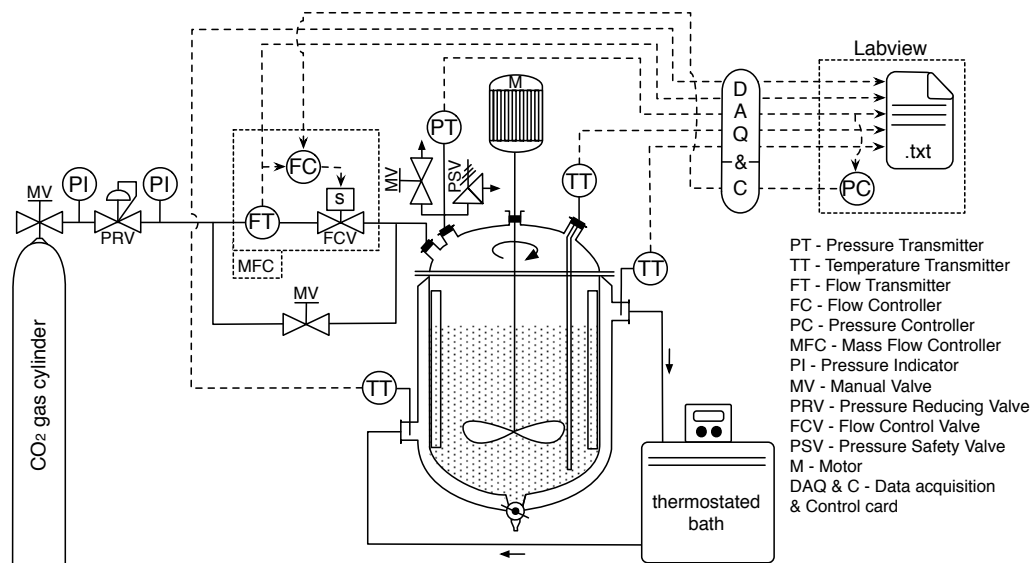


Figure 4.1 – Schematic diagram of the experimental equipment.

The temperature of the bulk of the liquid phase is measured using a thermistor (model ON-401-PP-V,  $\pm 0.1^\circ\text{C}$  between 0 to  $70^\circ\text{C}$ , Omega Engineering) inserted in a built-in closed-end tube thermowell whose extremity is close to the bottom of the tank. The temperatures of the heat transfer fluid at the inlet and outlet of the jacket are also measured using thermistors (model ON-403-PP,  $\pm 0.1^\circ\text{C}$  between 0 to  $70^\circ\text{C}$ , Omega Engineering). The pressure of the gas phase in the tank is measured using a pressure transducer (model AB/HP, 0-7.0 MPa,  $\pm 0.25\%$  span, Honeywell). A mass flow controller (MFC, model GFCS-010509,  $\text{CO}_2$  0-22.7 STD L/min,  $\pm 1\%$  span, Aalborg) is used to keep the pressure in the tank constant during the hydrate formation experiments. The mass flow rate measured by the MFC is used to calculate the number of moles of  $\text{CO}_2$  supplied to the tank. A data acquisition and control card (SCB-68 connector block + PCI-MIO-16E-1 data acquisition board, National Instruments) connected to a personal computer and controlled by Labview 5.1 software (National Instruments) is used to record the data collected by the different instruments. The card is also used to send the set point commands to the MFC using data received from the pressure transducer and using a built-in PID function in Labview (PC in



Fig. 1). A bypass line equipped with a manual valve is installed around the MFC to make it possible to rapidly pressurize the tank at the beginning of the experiments. The tank is also equipped with a purge valve and a pressure safety valve.

In addition to varying the rotational speed of the impeller, three different impellers were used to generate different flow conditions inside the tank: a down-pumping pitched blade turbine (PBDT), a “Maxblend™” (Sumitomo Heavy Industries Process Equipment Co.), and a “Dispersimax™” (Parker Autoclave Engineers Inc.). Schematics of the three impellers are presented in Figure 4.2.

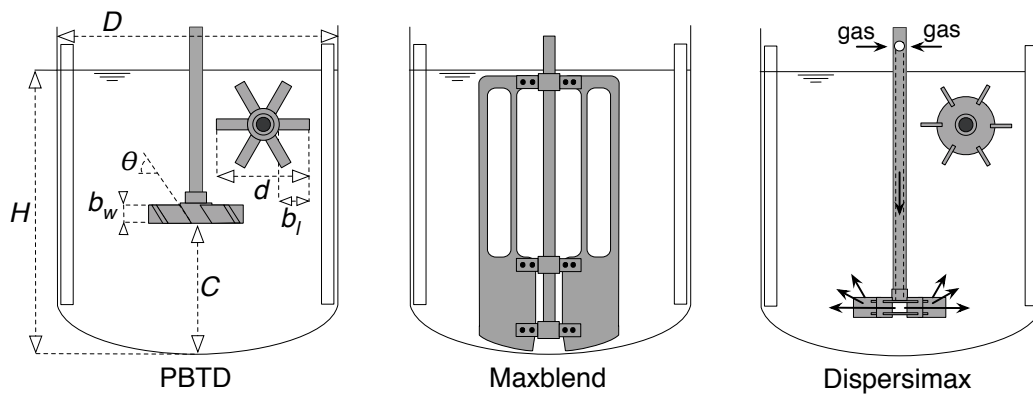


Figure 4.2 – Schematics of the three impellers.

The PBDT is a traditional turbine impeller widely used to mix low to medium viscosity liquids and suspend solids as well as in heat transfer applications.<sup>[9]</sup> It provides a combination of both radial and axial flow and generates high shear levels.<sup>[9]</sup> The Maxblend is a less commonly used impeller composed of a large bottom paddle and an upper grid. It has the particularity to operate efficiently with low to relatively high viscosity fluids<sup>[103]</sup> and has been observed to generate better pumping<sup>[104, 105]</sup> and solid dispersion<sup>[106]</sup> than usual impeller configurations. It has also demonstrated its ability to generate a very uniform shear field<sup>[105, 107]</sup> and important gas entrainment in the liquid<sup>[108]</sup>. The Dispersimax is a gas-inducing-type impeller with a design similar to that of a classic disk turbine except that its blades are fixed on two slightly separated parallel disks instead of one. It mainly creates a radial flow and generates high shear levels.<sup>[9]</sup> Its main specificity is that it autonomously draws down the gas phase from the headspace of the vessel through a hollow shaft to the depression zones generated behind its blades where the gas is then dispersed as bubbles in the liquid phase. This type of impeller is well suited for gas-liquid contacting applications<sup>[9]</sup> and has been used by Linga *et al.*<sup>[98]</sup> and Happel *et al.*<sup>[66]</sup> to enhance the

gas hydrate formation rate in setups similar to the one used in the present study. The dimensions and positions of the three impellers are standard and described in Table 4.1. The off-bottom clearance of the Dispersimax was deliberately chosen to be much smaller than the usual standard values as low off-bottom clearance values for disk turbine impellers have been shown to provide better solid dispersion capabilities.<sup>[109]</sup>

Table 4.1 – Impeller dimensions and positions parameters.

		PBTD	Maxblend	Dispersimax
Tank diameter	$D$ [m]	0.3	0.3	0.3
Liquid Height	$H$ [m]	$D$	$D$	$D$
Impeller diameter	$d$ [m]	$D/3$	$D/2$	$D/3$
Blade number	$n$	6	2	6
Blade angle	$\theta$ [°]	45	90	90
Blade length	$b_l$ [m]	$d/3$	$d/2$	$d/4$
Blade width	$b_w$	$d/4$	$1.1D$	$d/5$
Off-bottom clearance	$C$ [m]	$D/2$	$D/30$	$D/6$

To characterize the power drawn by the three impellers during the hydrate formation experiments, a second mixing system is used. It consists of a transparent polycarbonate agitated vessel with the same dimensions and baffle arrangement as the vessel of the reactor used to perform the CO<sub>2</sub> hydrate formation experiments. The same impeller configurations as those used for the formation experiments are used. The impellers are driven by a variable speed DC motor. The power drawn by the impellers is determined by measuring the torque delivered by the motor using a torque transducer (model SS-050, 0-5 Nm,  $\pm 0.2$  % span, Ono Sokki) placed between the motor and the agitator shaft. The torque measurement are performed using the same volume of distilled water as that used for the gas hydrate formation experiments, without adding any solids, at room temperature and atmospheric pressure. This second mixing system also allows visualizing the gas-liquid flow generated by the different impeller configurations (see “Aeration.mov”, supplementary materials).

## 4.2.2 Experimental procedure

### 4.2.2.1 CO<sub>2</sub> hydrate formation experiments

Experiments in which only the flow conditions varied were performed to evaluate the impact of these flow conditions on the CO<sub>2</sub> hydrate formation rate, using a procedure similar to that classically employed to determine the kinetics of gas hydrate formation.<sup>[42, 110]</sup> The procedure imposes a stepped pressure increment in a stirred tank in which a hydrate-forming gas is placed in contact in a semi-batch mode with a constant volume of liquid water, at a constant temperature. This liquid is initially (before the pressure increment) saturated with the gas and free of gas hydrate. The number of gas moles supplied to the tank over time to maintain the imposed pressure constant is measured. This number of moles of gas is hereafter referred to as the number of moles of gas consumed in the tank. The imposed pressure and the temperature used in this procedure are such that CO<sub>2</sub> hydrate formation is thermodynamically favourable. As presented hereafter, two stages can be easily seen in the obtained curve presenting the change over time of the total number of moles of gas consumed in the tank. One corresponds to CO<sub>2</sub> dissolution in the liquid without hydrate formation and the other corresponds to CO<sub>2</sub> hydrate particle growth in the liquid.

Each experiment begins by filling the reactor with 20 L of distilled water. The agitation and the thermostated circulating bath are then started. The temperatures in the jacket and reactor are allowed to stabilize at the operating temperature. The operating temperature is defined as the temperature at which, during an experiment, the temperature of the heat transfer fluid at the inlet of the jacket is controlled. The agitation is then stopped, the MFC bypass-valve is opened, and the reactor is rapidly pressurized to the operating pressure. The MFC bypass-valve is then closed, a 0.15 MPa overpressure is imposed between the inlet and outlet of the MFC and the pressure control is started. The agitation is then restarted at the experimental rotational speed. This last step defines the time zero of the measurement of the number of moles of gas consumed in the tank over time. The experiment is stopped 3 to 5 hours after the hydrate particle growth stage has begun. The same operating pressure and temperature (2.5 MPa and 2°C) were used for all the experiments. The temperature increase of the heat transfer fluid between the inlet and outlet of the jacket of the tank never exceeded 0.75°C. Experiments were performed for each of the three

impellers using a different set of three rotational speeds for each. Each experiment was repeated in duplicate, for a total of 18 CO<sub>2</sub> hydrate formation experiments.

The results of such a CO<sub>2</sub> hydrate formation experiment, obtained with a given impeller rotating at a given speed, are reported as functions of the power consumption per unit mass of liquid that would have been needed to rotate this impeller at this speed in the absence of gas hydrate particles,  $\epsilon_m$  [W/kg]. This quantity provides a relevant way to compare the relative performance of the impellers. The procedure used to determine  $\epsilon_m$  is described in the previous section. The experimental rotational speeds of the impellers and the corresponding  $\epsilon_m$  are given in Table 4.2.

Table 4.2 – Experimental rotational speeds of the impellers and corresponding  $\epsilon_m$ .

	Rotational speed [rpm]	$\epsilon_m$ [W/kg]
PBTB	400	0.33
	500	0.52
	600	0.87
Maxblend	75	0.07
	100	0.15
	150	0.36
Dispersimax	400	0.52
	500	0.96
	650	2.19

#### 4.2.2.2 Determination of the volumetric gas-liquid mass transfer coefficient and the overall heat transfer coefficient.

In parallel with the hydrate formation experiments, gas dissolution and cooling experiments were performed with each of the flow conditions used for the hydrate formation experiments.

Gas dissolution experiments were performed to determine the volumetric gas-liquid mass transfer coefficient  $k_l a$  [1/s], where  $k_l$  [m/s] is the gas-liquid mass transfer coefficient and  $a$  [m<sup>2</sup> of g-l interface/m<sup>3</sup> of liquid phase] is the volumetric gas-liquid interfacial area, corresponding to the

flow conditions being studied. The procedure used for these experiments was similar to that used for the hydrate formation experiments. The same operating temperature was used, but the pressures used were below the hydrate formation pressure corresponding to this temperature. For a given dissolution experiment, knowing the number of moles of CO<sub>2</sub> consumed in the tank over time and knowing the solubility of CO<sub>2</sub> at the initial and imposed pressures<sup>[111]</sup>, the  $ka$  can be determined<sup>[52]</sup>. At least three gas dissolution experiments were performed for each flow condition. The maximum relative standard error of these  $ka$  measurements was 21.3%.

Cooling experiments were performed to determine the overall heat transfer coefficient between the bulk of the liquid in the reactor and the heat transfer fluid in the jacket,  $U$  [W/K·m<sup>2</sup> of heat transfer surface], corresponding to the flow conditions being studied. The procedure used for these experiments consists of measuring the temperature of the bulk of the liquid in the reactor and of the heat transfer fluid at the inlet and outlet of the tank jacket over time after that a stepped decrease in temperature has been imposed to the set point of the thermostated circulating bath. During these experiments, the heat transfer fluid reaches the new set point temperature before the bulk of the liquid.  $U$  can be determined from the following equation, which is derived from an energy balance performed around the reactor after that the heat transfer fluid has reached the new set point temperature<sup>[112]</sup>,

$$\ln\left(\frac{T_{SP} - T_0}{T_{SP} - T_{bulk}}\right) = \frac{SU}{V\rho_l c_p} t, \quad (4.1)$$

where  $T_{SP}$ ,  $T_0$ , and  $T_{bulk}$  are, respectively, the new set-point temperature, the temperature of the bulk of the liquid at the time at which the heat transfer fluid reaches  $T_{SP}$  and the temperature of the bulk of the liquid at time  $t$  [s].  $S$  [m<sup>2</sup>] is the inner surface area of the wall of the tank in contact with the liquid,  $V$  [m<sup>3</sup>] is the volume of the liquid, and  $\rho_l$  [kg/m<sup>3</sup>] and  $c_p$  [kJ/kg·K] are, respectively, the density and specific heat capacity of liquid water. At least two cooling experiments were performed for each flow condition. The maximum relative standard error of these  $U$  measurements was 5.4%.

### 4.3 Mathematical model and rate-limiting step determination

#### 4.3.1 Mathematical model

The system considered for the mathematical model of our experiments consists of growing CO<sub>2</sub> hydrate particles dispersed in an agitated continuous pure liquid phase in contact with a pure CO<sub>2</sub> gas phase. The system is kept at a constant pressure, its environment is kept at a constant temperature, and a quasi-steady state is assumed.

In order to characterize such a system, following the approach adopted by, e.g., Mori<sup>[62]</sup> and Hashemi *et al.*<sup>[53]</sup>, an isobaric CO<sub>2</sub>-in-water solubility diagram can be used. The diagram is composed of two equilibrium curves,  $C_{g-l}^*(T)$  and  $C_{l-H}^*(T)$  [mol/m<sup>3</sup> of liquid phase].  $C_{g-l}^*(T)$  is the CO<sub>2</sub> concentration in liquid water at temperature  $T$  [°C] when the equilibrium between this liquid and a CO<sub>2</sub> gas phase at a given constant pressure is reached.  $C_{l-H}^*(T)$  is the CO<sub>2</sub> concentration in liquid water at temperature  $T$  when the equilibrium between this liquid and a CO<sub>2</sub> hydrate solid phase is reached, at a given constant pressure. Figure 4.3 shows the CO<sub>2</sub>-in-water solubility diagram at the operating pressure used during the hydrate formation experiments, i.e., 2.5 MPa. The dashed part of  $C_{g-l}^*(T)$  represents a metastable equilibrium that characterizes the solubility of CO<sub>2</sub> in liquid water in the metastable absence of CO<sub>2</sub> hydrate. The intersection of the two equilibrium curves corresponds to the gas-liquid-hydrate three-phase equilibrium.

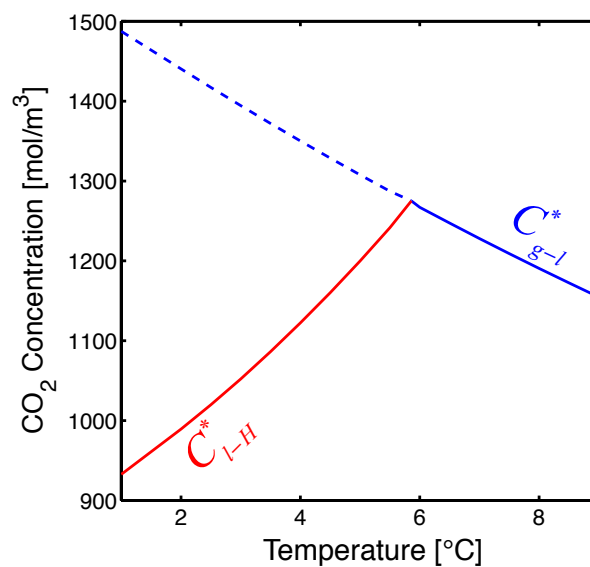


Figure 4.3 – CO<sub>2</sub>-in-water solubility diagram at 2.5 MPa (data from Diamond & Akinfiev<sup>[111]</sup>).

The mechanism leading to the incorporation of CO<sub>2</sub> molecules into the hydrate particle lattice involves a combination of mass and heat transfers, and can be decomposed into five steps that take place consecutively, as illustrated in Figure 4.4. These steps are presented below.

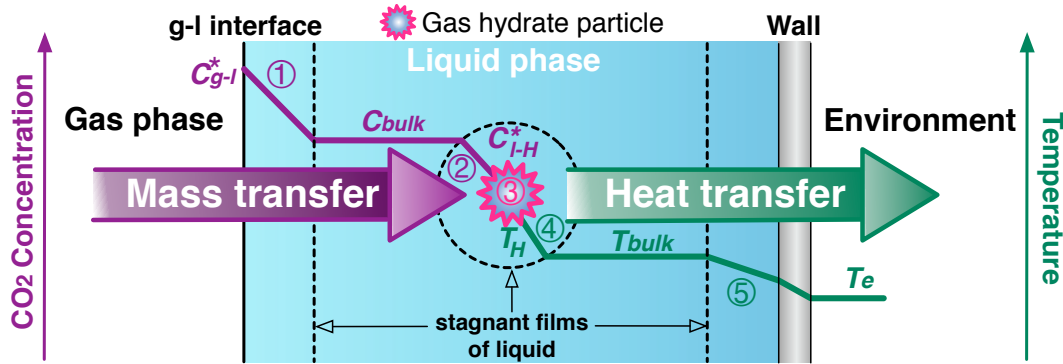


Figure 4.4 – Schematic drawing of the model of the CO<sub>2</sub> hydrate formation process illustrating the driving forces (concentration and temperature gradients) of its five constitutive steps. These steps are: ① the diffusion of the CO<sub>2</sub> molecules from the gas phase to the bulk of the liquid phase; ② the diffusion of the CO<sub>2</sub> molecules from the bulk of the liquid phase to the hydrate particle surface; ③ the integration of the CO<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>O molecules in the crystal lattice of the hydrate particle; ④ the heat transfer from the hydrate particle surface to the bulk of the liquid phase; ⑤ the heat transfer from the bulk of the liquid phase to the environment.

The growth of CO<sub>2</sub> hydrate particles requires water and CO<sub>2</sub> molecules. In our system, the hydrates are growing in the liquid phase, making the water molecules readily available, whereas the CO<sub>2</sub> molecules, which are initially present in the gas phase, have first to dissolve in the liquid. The first step of our model is thus the mass transfer of CO<sub>2</sub> molecules from the gas phase to the bulk of the liquid phase, which feeds the liquid phase with CO<sub>2</sub> molecules and sustains the growth of the hydrate particles. Based on the two-film theory, the CO<sub>2</sub> molecules diffuse through a thin stagnant film of fluid lying on each side of the gas-liquid interface. The diffusion is driven by a concentration gradient established across the films. Assuming a negligible resistance to mass transfer in the gas phase and an equilibrium between the gas phase and the liquid phase at their interface, the volumetric rate at which the gas is dissolved into the liquid phase,  $\tilde{j}$  [mol/s·m<sup>3</sup> of liquid phase], is given by the following equation:

$$\tilde{j} = k_l a \left( C_{g-l}^* (T_{bulk}) - C_{bulk} \right), \quad (4.2)$$

where  $T_{bulk}$  [°C] is the temperature of the bulk of the liquid phase and  $C_{bulk}$  [mol/m<sup>3</sup> of liquid phase] is the CO<sub>2</sub> concentration in the bulk of the liquid phase. Here, it is assumed that CO<sub>2</sub> consumption in the liquid phase due to the growth of the hydrate does not influence the rate of CO<sub>2</sub> dissolution, which is thus viewed as a simple physical gas absorption phenomenon.

Away from the thin films, the CO<sub>2</sub> concentration in the bulk of the liquid phase is assumed to be uniform due to sufficient agitation.

Hydrate growth in the liquid phase is generally represented by the diffusion-reaction theory, which is traditionally used to model crystal growth in solution crystallization.<sup>[6, 42]</sup> Based on this theory, crystal growth proceeds in two consecutive steps. First, the dissolved CO<sub>2</sub> molecules diffuse from the bulk of the liquid phase to a liquid-solid interface through a thin stagnant film of liquid adjacent to the interface. The diffusion is driven by a concentration gradient established across the liquid film. These molecules, together with water molecules, then integrate the crystal lattice of the hydrate particle. The integration is also believed to be driven by an ambiguous concentration gradient established across a mono-molecular-thick adsorption layer sitting on the hydrate surface. These mass transfer and integration phenomena are, respectively, the second and the third steps of our model. Assuming that there is no accumulation of CO<sub>2</sub> molecules in the stagnant film of liquid adjacent to a particle surface, the rate at which the CO<sub>2</sub> molecules are transferred through such liquid films and incorporated into the particles are equal. If it is further assumed that the thicknesses of the liquid films are small compared to the particles size, the CO<sub>2</sub> hydrate formation rate,  $j$  [mol/s·m<sup>3</sup> of liquid phase], is given by the following equation:

$$j = 4\pi\mu_2 k_s K_g \left( C_{bulk} - C_{l-H}^* (T_H) \right), \quad (4.3)$$

where  $\mu_2$  [m<sup>2</sup> of hydrate particle surface/m<sup>3</sup> of liquid phase] is the second-order moment of the hydrate particle size distribution given by

$$\mu_2 = \int_0^\infty L^2 n(L) dL. \quad (4.4)$$

$L$  [m] and  $n(L)$  [number of hydrate particles/m·m<sup>3</sup> of liquid phase] are a characteristic size of the hydrate particles and the number density function, respectively.  $k_s$  is the surface shape factor of the hydrate particles ( $k_s = 1$  for spherical particles if  $L$  is the radius of the particles).  $4\pi\mu_2 k_s$  is the



surface area of the hydrate particles per unit of volume of the liquid phase.  $K_g$  [m/s] is the hydrate global growth coefficient that can be written as follows:

$$\frac{1}{K_g} = \frac{1}{k_d} + \frac{1}{k_i}, \quad (4.5)$$

where  $k_d$  [m/s] and  $k_i$  [m/s] are the mass transfer coefficient in the stagnant film of liquid surrounding a hydrate particle and the kinetic constant of the integration of the dissolved CO<sub>2</sub> and water molecules in the lattice of these particles, respectively.  $T_H$  [°C] is the temperature of the hydrate particle surface.

Gas hydrate formation is an exothermic phenomenon. The heat released has to be continuously removed to the environment. Heat is initially released at a growing hydrate particle surface where it generates a temperature increase relatively to the temperature of the bulk of the liquid phase. The heat is then transferred to the bulk of the liquid phase and is finally transferred from the bulk of the liquid phase to the environment. Heat transfer from a hydrate particle surface to the bulk of the liquid phase takes place through a thin stagnant film of liquid adjacent to the particle and is driven by the temperature gradient established across the film. This heat transfer phenomenon is the fourth step of our model. The following energy balance performed around the hydrate particles links the heat transfer rate from the particle surfaces to the bulk of the liquid phase with  $j$ :

$$\mathcal{L} j = 4\pi\mu_2 k_s h (T_H - T_{bulk}), \quad (4.6)$$

where  $\mathcal{L}$  [J/mol] is the latent heat of CO<sub>2</sub> hydrate formation and  $h$  [W/K·m<sup>2</sup> of hydrate surface] is the heat transfer coefficient between a hydrate particle and the bulk of the liquid phase.

Away from the thin films, the temperature of the bulk of the liquid phase is assumed to be uniform due to sufficient agitation.

Heat transfer from the bulk of the liquid phase to the environment is the fifth and last step of our model. The following energy balance performed around the whole system links the heat transfer rate from the bulk of the liquid phase to the environment with  $j$ :

$$\mathcal{L} j = \frac{SU}{V} (T_{bulk} - T_e), \quad (4.7)$$

where  $S$  [m<sup>2</sup>] is the surface area of the wall of the system in contact with the liquid phase,  $V$  [m<sup>3</sup>] is the volume of the liquid phase,  $U$  [W/K·m<sup>2</sup> of heat transfer surface] is the overall heat transfer

coefficient between the bulk of the liquid and the system environment, and  $T_e$  [°C] is the temperature of the environment.

It can be observed that the driving forces of the three first steps of our model are appearing in eqs. (4.2) and (4.3) in the form of concentration gradients, while the ones of the two last steps are appearing in eqs. (4.6) and (4.7) in the form of temperature gradients. To be able to combine these equations, the two following equations, respectively resulting from the linearization of  $C_{l-H}^*(T)$  around  $T_e$  for  $T = T_{bulk}$  and  $T = T_H$ , are used to rewrite the temperature gradients appearing in eqs. (4.6) and (4.7) in terms of concentration gradients:

$$C_{l-H}^*(T_{bulk}) = C_{l-H}^*(T_e) + \left. \frac{dC_{l-H}^*}{dT} \right|_{T_e} (T_{bulk} - T_e) \quad (4.8)$$

and

$$C_{l-H}^*(T_H) = C_{l-H}^*(T_e) + \left. \frac{dC_{l-H}^*}{dT} \right|_{T_e} (T_H - T_e). \quad (4.9)$$

Using these two equations, eqs. (4.6) and (4.7) can be, respectively, rewritten as follows:

$$j = \frac{4\pi\mu_2 k_s h}{\mathcal{L}} \left( \left. \frac{dC_{l-H}^*}{dT} \right|_{T_e} \right)^{-1} (C_{l-H}^*(T_H) - C_{l-H}^*(T_{bulk})) \quad (4.10)$$

and

$$j = \frac{SU}{\mathcal{L} V} \left( \left. \frac{dC_{l-H}^*}{dT} \right|_{T_e} \right)^{-1} (C_{l-H}^*(T_{bulk}) - C_{l-H}^*(T_e)). \quad (4.11)$$

Owing to the quasi-steady state assumption, it is assumed that  $\tilde{j} = j$ . Therefore, by combining eqs. (4.2), (4.3), (4.10), and (4.11), it follows that:

$$j = \frac{C_{g-l}^*(T_{bulk}) - C_{l-H}^*(T_e)}{\frac{1}{k_l a} + \frac{1}{4\pi\mu_2 k_s K_g} + \frac{\mathcal{L}}{4\pi\mu_2 k_s h} \left. \frac{dC_{l-H}^*}{dT} \right|_{T_e} + \frac{\mathcal{L} V}{SU} \left. \frac{dC_{l-H}^*}{dT} \right|_{T_e}}. \quad (4.12)$$

The numerator  $C_{g-l}^*(T_{bulk}) - C_{l-H}^*(T_e)$  is the global driving force of CO<sub>2</sub> hydrate formation. It is equal to the sum of the individual driving forces associated with each of the constitutive steps of

hydrate formation described above. The denominator is the global resistance to CO<sub>2</sub> hydrate formation,  $R_{global}$  [s]. It is composed of four terms:

$$R_1 = \frac{1}{k_l a} \text{ [s];} \quad (4.13)$$

$$R_{2-3} = \frac{1}{4\pi\mu_2 k_s K_g} \text{ [s];} \quad (4.14)$$

$$R_4 = \frac{\mathcal{L}}{4\pi\mu_2 k_s h} \left. \frac{dC_{l-H}^*}{dT} \right|_{T_e} \text{ [s];} \quad (4.15)$$

$$R_5 = \frac{\mathcal{L} V}{SU} \left. \frac{dC_{l-H}^*}{dT} \right|_{T_e} \text{ [s].} \quad (4.16)$$

If  $R_1 \gg R_{2-3}$ ,  $R_4$  and  $R_5$ , eq. (4.12) simplifies into:

$$j \approx \left( C_{g-l}^*(T_{bulk}) - C_{l-H}^*(T_e) \right) / R_1. \quad (4.17)$$

If eq. (4.17) is then compared with eq. (4.2), it can be seen that  $R_1 \gg R_{2-3}$ ,  $R_4$  and  $R_5$  implies  $C_{bulk} \approx C_{l-H}^*(T_e)$ . As  $C_{l-H}^*(T)$  is an increasing function of  $T$  (see Figure 4.3), as  $T_H > T_{bulk} > T_e$ , and as  $C_{bulk}$  is necessarily larger than  $C_{l-H}^*(T_H)$  for hydrate particles to grow,  $C_{bulk} \approx C_{l-H}^*(T_e)$  leads to  $T_H \approx T_{bulk} \approx T_e$ . Therefore,  $R_1 \gg R_{2-3}$ ,  $R_4$  and  $R_5$  means that the steps 2, 3, 4, and 5 of our model of the hydrate formation process are almost at equilibrium. Gas dissolution in the liquid is thus the rate-limiting step of the CO<sub>2</sub> hydrate formation process, and  $R_1$  can be seen as the resistance of this step.

If  $R_5 \gg R_1$ ,  $R_{2-3}$  and  $R_4$ , eq. (4.12) simplifies into:

$$j \approx \left( C_{g-l}^*(T_{bulk}) - C_{l-H}^*(T_e) \right) / R_5. \quad (4.18)$$

If eq. (4.18) is compared with eq. (4.11), it can be seen that  $R_5 \gg R_1$ ,  $R_{2-3}$  and  $R_4$  implies  $C_{l-H}^*(T_{bulk}) \approx C_{g-l}^*(T_{bulk})$ . Therefore,  $T_{bulk}$  is close to the temperature at which the two equilibrium curves  $C_{g-l}^*(T)$  and  $C_{l-H}^*(T)$  intersect (see Figure 4.3). As  $C_{l-H}^*(T)$  is an increasing function of  $T$ , as  $T_H > T_{bulk}$ , and as  $C_{bulk}$  is necessarily larger than  $C_{l-H}^*(T_H)$  and lower than  $C_{g-l}^*(T_{bulk})$  for

hydrate particles to grow,  $C_{l-H}^*(T_{bulk}) \approx C_{g-l}^*(T_{bulk})$  leads to  $T_H \approx T_{bulk}$  and to  $C_{bulk} \approx C_{l-H}^*(T_{bulk}) \approx C_{g-l}^*(T_{bulk})$ . Therefore,  $R_5 \gg R_1, R_{2-3}$  and  $R_4$  means that the steps 1, 2, 3, and 4 of our model of the hydrate formation process are almost at equilibrium. Heat transfer to the environment is the rate-limiting step of the CO<sub>2</sub> hydrate formation process, and  $R_5$  can be seen as the resistance of this step.

If  $R_{2-3} \gg R_1, R_4$  and  $R_5$ , eq. (4.12) simplifies into:

$$j \approx (C_{g-l}^*(T_{bulk}) - C_{l-H}^*(T_e)) / R_{2-3}. \quad (4.19)$$

By combining eqs. (4.3), (4.10), and (4.11), and if  $R_{2-3} \gg R_1, R_4$  and  $R_5$ , it can then be written that:

$$j = (C_{bulk} - C_{l-H}^*(T_e)) / (R_{2-3} + R_4 + R_5) \approx (C_{bulk} - C_{l-H}^*(T_e)) / R_{2-3} \quad (4.20)$$

By comparing the last two equations and eq. (4.3), it is observed that  $R_{2-3} \gg R_1, R_4$  and  $R_5$  implies  $T_H \approx T_e$  (and hence  $T_{bulk} \approx T_e$ ) and  $C_{bulk} \approx C_{g-l}^*(T_{bulk})$ . This means that the steps 1, 4, and 5 of our model of the hydrate formation process are almost at equilibrium. Hydrate growth in the liquid phase is the rate-limiting step of the CO<sub>2</sub> hydrate formation process, and  $R_{2-3}$  can be seen as the resistance of this step.

$R_4$  can be seen as the resistance associated with heat transfer from hydrate surfaces to the bulk of the liquid phase. To gain greater insight on the respective importance of  $R_{2-3}$  and  $R_4$  in  $R_{2-3} + R_4$ , it is instructive to evaluate the order of magnitude of the ratio between these two resistances. As  $K_g < k_d$  (see eq. (4.5)), it can be written that:

$$\frac{R_4}{R_{2-3}} < \frac{\mathcal{L} k_d}{h} \left. \frac{dC_{l-H}^*}{dT} \right|_{T_e}. \quad (4.21)$$

Using traditional correlations to calculate the Nusselt and Sherwood numbers for a sphere in a flow<sup>[10]</sup>, it can be written that:

$$\frac{k_d}{h} \approx \frac{\mathcal{D}}{\lambda} \left( \frac{\lambda}{\rho c_p \mathcal{D}} \right)^{1/3}, \quad (4.22)$$

where  $\lambda$  [W/m·K],  $\rho$  [kg/m<sup>3</sup>], and  $c_p$  [kJ/kg·K] are the thermal conductivity, the density, and the specific heat capacity of liquid water, respectively.  $\mathcal{D}$  [m<sup>2</sup>/s] is the diffusion coefficient of CO<sub>2</sub> in liquid water.  $\lambda$ ,  $\rho$ ,  $c_p$ , and  $\mathcal{D}$  are approximately equal to 0.6 W/m·K, 1000 kg/m<sup>3</sup>, 4 kJ/kg·K, and 1x10<sup>-9</sup> m<sup>2</sup>/s, respectively.  $R_4/R_{2-3}$  is thus  $< \sim 10^{-2}$ . Therefore,  $R_{2-3} + R_4 \approx R_{2-3}$ , i.e., the transfer of heat from the surface of the hydrate particles toward the bulk of the liquid phase has a negligible influence on the CO<sub>2</sub> hydrate growth kinetics in the liquid. This also implies that the temperature increase at the hydrate surface is small and therefore that  $T_H \approx T_{bulk}$ . Using a reasoning based on eq. (4.6) and experimental values for  $j$  and  $\mu_2$  measured for CO<sub>2</sub> hydrate formation in a semi-batch stirred tank reactor, Hashemi *et al.*<sup>[53]</sup> arrived at a similar conclusion. The value of the right hand side of eq. (4.21) have been defined by Matsuoka and Garside<sup>[113]</sup> as a measure of the contribution to crystal growth of heat transfer from the crystals to the bulk of the liquid phase. They empirically found that the effect of heat transfer on the kinetics of crystal growth can be ignored when this value is smaller than 10<sup>-2</sup>; this supports our analysis.

As seen in the previous paragraphs,  $R_{global}$  is the sum of the individual resistances that can be assigned to each steps of the CO<sub>2</sub> hydrate formation process. An electrical circuit analogy of this process, presented in Figure 4.5, can therefore be proposed. It consists of four resistances in series through which a current,  $I$ , assimilated to  $j$ , is circulated thanks to a potential difference,  $\Delta V$ , assimilated to the global driving force of the hydrate formation process. Applying Ohm's law to this circuit gives eq. (4.12).

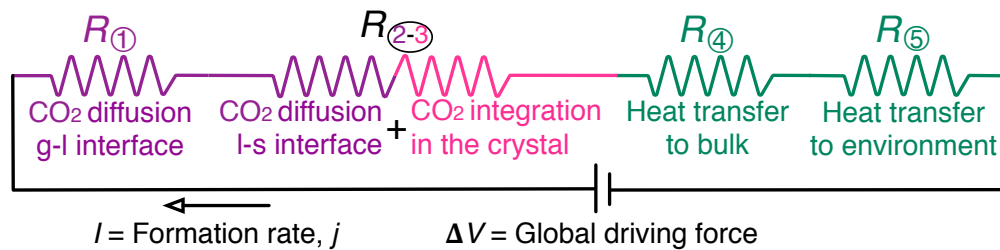


Figure 4.5 – Electrical circuit analogy of the CO<sub>2</sub> hydrate formation process.

Eq. (4.12) relies on the linearization of  $C_{l-H}^*(T)$  around  $T_e$  (see eqs. (4.8) and (4.9)). The values of  $T_{bulk}$  and  $T_H$  during the CO<sub>2</sub> hydrate formation experiments performed in this work are always

between  $T_e \approx 2^\circ\text{C}$ , i.e., the temperature of the heat transfer fluid flowing in the jacket of the reactor, and the temperature of the gas-liquid-hydrate three-phase equilibrium, which is approximately equal to  $5.9^\circ\text{C}$  at the operating pressure used (see Figure 4.3). Consequently, it can be shown that the values of  $C_{l-H}^*(T_{bulk})$  and  $C_{l-H}^*(T_H)$  calculated with eqs. (4.8) and (4.9) differ at most by only 4% from their actual values (given in Figure 4.3). As such, this linearization provides a good estimation of these concentrations.

### 4.3.2 Rate-limiting step determination

To identify the rate-limiting step of the  $\text{CO}_2$  hydrate formation process during a given experiment, two methods are proposed.

The first method uses the mathematical model built in the previous section and is based on the evaluation and comparison of the different individual resistances making up  $R_{global}$ .

For a given  $\text{CO}_2$  hydrate formation experiment,  $R_1$  and  $R_5$  are determined from dissolution and cooling experiments, respectively. These experiments, described in the experimental procedure section, are performed in parallel with the hydrate formation experiment using the same impeller and the same rotational speed. They do not involve solids and are performed under temperature and pressure conditions that do not allow hydrate formation. It is assumed here that for low solid fractions the actual  $k_l a$  and  $U$  values during a given hydrate formation experiment are constant and are equal to their respective values determined from these dissolution and cooling experiments, i.e.,  $k_l a$  and  $U$  are not affected by the presence of growing hydrate particles in the liquid phase.  $V$  and  $S$  in the expression of  $R_5$  (see eq. (4.16)) are known constant experimental parameters that are equal to  $0.02 \text{ m}^3$  and  $0.36 \text{ m}^2$ , respectively. For our experimental setup, the environment to which the tank is subjected is the heat transfer fluid flowing in the jacket, and  $T_e$  is therefore the temperature of this fluid during the hydrate formation experiments, i.e.,  $T_e \approx 2^\circ\text{C}$ .

With the experimental conditions used in this work, the terms  $dC_{l-H}^*/dT|_{T_e}$  and  $\mathcal{L}$  are approximately equal to  $59.8 \text{ mol/K}\cdot\text{m}^3$  of liquid phase (from the  $C_{l-H}^*$  curve of Figure 4.3) and  $70.8 \text{ kJ/mol}$  ( $\text{CO}_2$  hydrate dissociation enthalpy at  $5.5^\circ\text{C}$  and  $2.55 \text{ MPa}^{[114]}$ ), respectively.

For a given  $\text{CO}_2$  hydrate formation experiment,  $R_{2-3}$  is evaluated from eq. (4.12), after determining the values of all the other terms in this equation.  $j$  and  $T_{bulk}$  are measured. Note that  $j$

is simply the time derivative of the number of moles of gas consumed in the tank during the hydrate particle growth stage divided by the volume of liquid in the tank.  $R_1$  and  $R_5$  are evaluated as explained above.  $C_{g-l}^*(T_{bulk})$  and  $C_{l-H}^*(T_e)$  are thermodynamic data obtained from Figure 4.3.

The second method used to identify the rate-limiting step of the CO<sub>2</sub> hydrate formation process is based on the identification, during the hydrate particle growth stage of an experiment, of the representative point of the system in the phase diagram presented in Figure 4.3. This representative point has, by definition,  $T_{bulk}$  as the abscissa and  $C_{bulk}$  as the ordinate. To identify the rate-limiting step, this representative point can be compared with the points that would have been obtained if the hydrate formation process was solely limited by one of the constitutive steps of hydrate formation. For a given CO<sub>2</sub> hydrate formation experiment,  $T_{bulk}$  is measured directly.  $C_{bulk}$  is evaluated during the hydrate particle growth stage using eq. (4.2), after determining the values of all the other terms in this equation.  $j$  is measured directly.  $k_l a$  is evaluated as explained previously.  $C_{g-l}^*(T_{bulk})$  is a thermodynamic data obtained from Figure 4.3.

### 4.3.3 Effect of an increase of the mixing intensity on the rate-limiting step.

It can be expected that each of the identified resistances decreases when the mixing intensity increases. Indeed, all these resistances involve a heat or mass transfer coefficient, and numerous studies have shown that these coefficients are decreasing functions of the mixing intensity.<sup>[6, 9, 69, 70]</sup> At sufficiently high mixing intensity,  $R_1$  and  $R_4$  should eventually become smaller than  $R_{2-3}$  and  $R_5$ . Indeed,  $R_1$  and  $R_4$  should tend to zero for a mixing intensity tending to the infinity. On the other hand,  $R_{2-3}$  and  $R_5$  have non-zero theoretical minimal values, corresponding to a crystal growth limited by the integration of the dissolved CO<sub>2</sub> and water molecules in the lattice of the hydrates<sup>[3]</sup>, and to a heat exchange with the environment controlled by conduction across the walls of the system<sup>[9]</sup>, respectively. Hence, regarding the intensification of a hydrate-based CO<sub>2</sub> separation process by an optimization of the flow conditions, the three following questions should be addressed:

- Does the available equipment allow providing the mixing intensity necessary to decrease  $R_1$  and  $R_4$  to sufficiently low values such that the gas hydrate formation rate would be either limited by  $R_{2-3}$  or  $R_5$ , at their minimal values?

- If yes, which resistance, between  $R_{2-3}$  or  $R_5$ , would actually limit the formation rate? The answer to the latter question is of prime importance for the definition of scale up strategy if the questions are answered for a pilot equipment such as the one used in this work.
- Among the different configurations (choice of impeller, rotational speed, ...) of the selected equipment leading to a gas hydrate formation rate either limited by  $R_{2-3}$  or  $R_5$ , which one has the best energy performance?

## 4.4 Results and discussion

### 4.4.1 Typical results: consumption and temperature curves.

Figure 4.6 shows the change over time of the total number of moles of gas consumed in the tank and of  $T_{bulk}$  obtained from a CO<sub>2</sub> hydrate formation experiment performed with the Dispersimax rotating at 500 rpm ( $\varepsilon_m = 0.96$  W/kg). The shapes of the two curves are typical of all the experiments performed\*. The curve of the change over time of the total number of moles of gas consumed in the tank is hereafter referred to as the consumption curve.

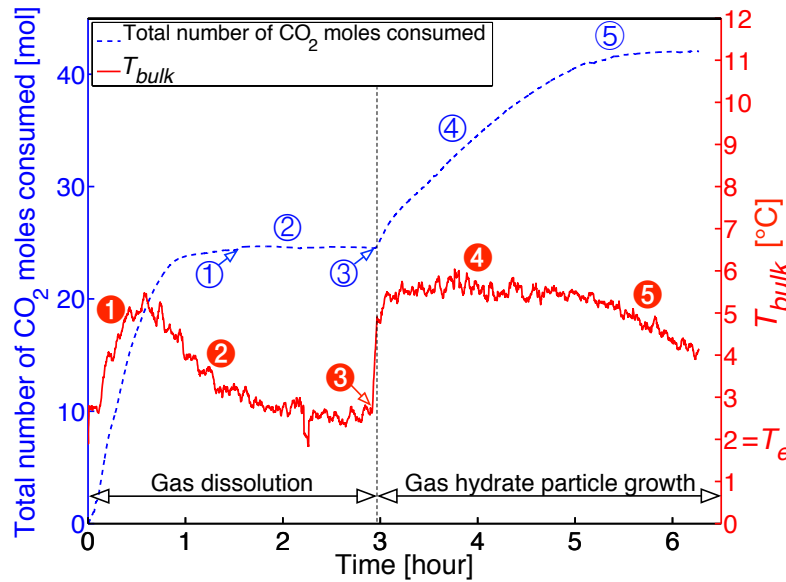


Figure 4.6 – Change over time of  $T_{bulk}$  and of the total number of moles of gas consumed in the tank, obtained from a CO<sub>2</sub> hydrate formation experiment performed with the Dispersimax rotating at 500 rpm ( $\varepsilon_m = 0.96$  W/kg).

\* The complete set of curves obtained for the different experimental conditions examined in this work can be found in Appendix A (p. 183).



The first part of the consumption curve corresponds to the dissolution of CO<sub>2</sub> in the liquid following the stepped pressure increment imposed at time zero. During the dissolution process, the concentration of CO<sub>2</sub> in the liquid increases progressively and reaches  $C_{l-H}^*(T_{bulk})$ . From this point, the supersaturation regarding CO<sub>2</sub> hydrate builds up and CO<sub>2</sub> hydrate formation may occur in the liquid. However, the concentration of CO<sub>2</sub> in the liquid typically reaches  $C_{g-l}^*(T_{bulk})$  before any indication of the beginning of CO<sub>2</sub> hydrate formation could have been observed. Once this concentration has been reached, the gas consumption rate falls to zero (① on the consumption curve). The system can then stay in this metastable state for a significant length of time (② on the consumption curve), typically one to two hours, before CO<sub>2</sub> hydrate formation manifests itself macroscopically by a sudden increase in the gas consumption rate (③ on the consumption curve). This sudden increase marks the beginning of the second part of the consumption curve, which corresponds to the growth of the CO<sub>2</sub> hydrate particles. The CO<sub>2</sub> hydrate formation rate,  $j$ , given by the slope of this part of the consumption curve divided by the volume of liquid in the tank, rapidly reaches and stays at an almost constant value (④ on the consumption curve), depending of the experimental conditions, for a few hours before slowly decreasing to zero (⑤ on the consumption curve).

At the beginning of an experiment,  $T_{bulk}$  first increases rapidly (❶ on the  $T_{bulk}$  curve) due to the release of the enthalpy of dissolution associated with the gas absorption process and then gradually drops back to  $T_e$  (❷ on the  $T_{bulk}$  curve) as the gas absorption slows down. At the onset of CO<sub>2</sub> hydrate formation,  $T_{bulk}$  rises abruptly by a few degrees (❸ on the  $T_{bulk}$  curve) due to the release of the enthalpy of formation of a large amount of gas hydrates. This abrupt rise of  $T_{bulk}$  is the second macroscopic indication of the beginning of the CO<sub>2</sub> hydrate formation process. The curve showing the change over time of  $T_{bulk}$  then exhibits a plateau (❹ on the  $T_{bulk}$  curve), or a very low negative slope comparable to a plateau, at a value depending of the experimental conditions.  $T_{bulk}$  stays at this value as long as the formation rate stays almost constant and then progressively decreases to  $T_e$  (❺ on the  $T_{bulk}$  curve) as soon as the formation rate decreases.

The discussion of the experimental results, presented below, focuses on the period of almost constant hydrate formation rate (④ on the consumption curve) that follows the onset of gas hydrate particle growth.

#### 4.4.2 CO<sub>2</sub> hydrate formation rate vs. flow conditions

Figure 4.7 shows the CO<sub>2</sub> hydrate formation rate,  $j$ , measured during the almost constant formation rate period that follows the onset of the gas hydrate particle growth, as a function of  $\varepsilon_m$  for the three impellers studied. Each point represents the average of two replicates. The maximum relative standard error of these  $j$  measurements is 21.7%. It can be seen that  $j$  increases with  $\varepsilon_m$  for all three impellers. For the Dispersimax, it appears that at  $\varepsilon_m > 0.5$  W/kg a  $j$  maximum approximately equal to 0.125 mol/s·m<sup>3</sup> is reached. It has to be noted that the  $j$  measured for the Maxblend at the highest  $\varepsilon_m$  has almost the same value than the  $j$  maximum measured for the Dispersimax. This  $j$  value is not reached by the PBTD. It can also be seen that the PBTD and the Dispersimax present similar  $j$  values at  $\varepsilon_m \approx 0.5$  W/kg. However, at  $\varepsilon_m \approx 0.9$  W/kg, the Dispersimax has a  $j$  value significantly larger than the one of the PBTD. Lastly, the figure also shows that the Maxblend has the largest  $j/\varepsilon_m$  ratio by far.

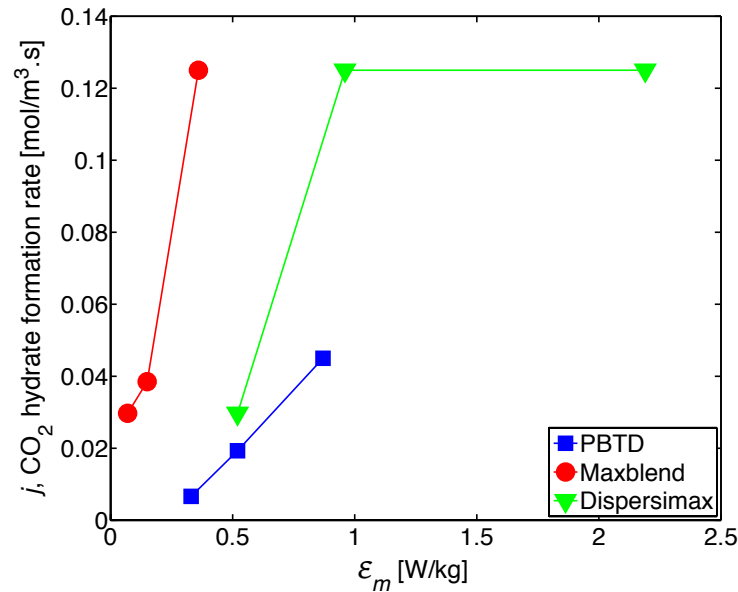


Figure 4.7 – CO<sub>2</sub> hydrate formation rate,  $j$ , measured after the onset of gas hydrate particle growth, as a function of  $\varepsilon_m$  for the three impellers studied.

#### 4.4.3 Resistances of the constitutive steps of the CO<sub>2</sub> hydrate formation process vs. flow conditions

Figures 4.8-a, -b, and -c show  $R_1$ ,  $R_{2-3}$ , and  $R_5$ , during the almost constant formation rate period, calculated using the method described in the rate-limiting step determination section, as functions of  $\varepsilon_m$  for the PBTD, Maxblend, and Dispersimax, respectively. These figures show that  $R_1$  and  $R_{2-3}$  significantly decrease with an increase in  $\varepsilon_m$ , while  $R_5$  appears to be almost independent of this quantity for the three impellers in their respective range of  $\varepsilon_m$  studied. This is consistent with the fact that  $j$  increases when  $\varepsilon_m$  increases for the three impellers, as shown in Figure 4.7.

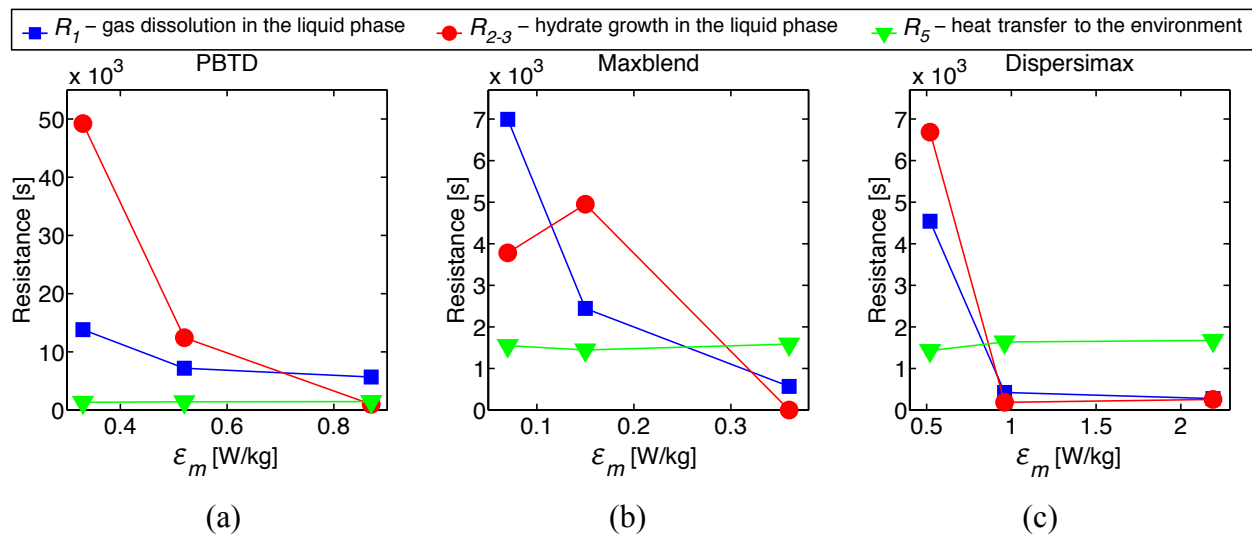


Figure 4.8 –  $R_1$ ,  $R_{2-3}$ , and  $R_5$ , during the almost constant formation rate period, as functions of  $\varepsilon_m$  for the PBTD (a), Maxblend (b), and Dispersimax (c).

Figures 4.9-a, -b, and -c respectively show  $R_1$ ,  $R_{2-3}$ , and  $R_5$ , during the almost constant formation rate period, as functions of  $\varepsilon_m$  for the three impellers used in this study.

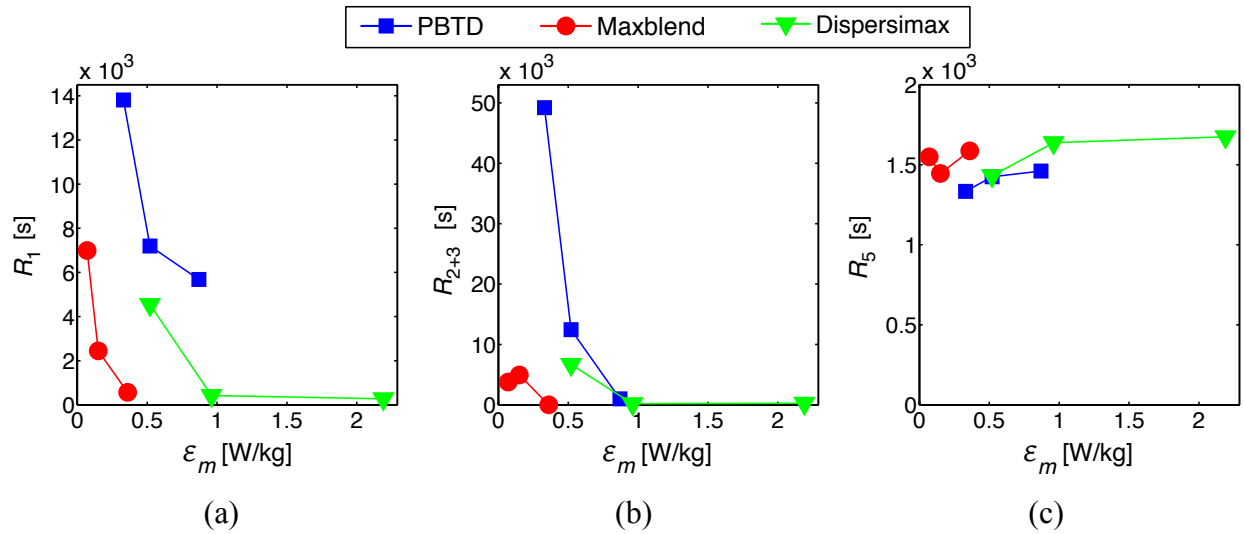


Figure 4.9 –  $R_1$  (a),  $R_{2+3}$  (b), and  $R_5$  (c), during the almost constant formation rate period, as functions of  $\epsilon_m$  for the three impellers used in this study.

Figure 4.9-a shows that, as expected,  $R_1$  decreases when  $\epsilon_m$  increases, for the three impellers. For the Dispersimax and the Maxblend, a large relative decrease of  $R_1$  is observed, when  $\epsilon_m$  increases from its smallest to its largest value. The smallest values of  $R_1$  obtained with the Dispersimax and the Maxblend are close to each other. While the range of  $\epsilon_m$  at which the PBTD was used was similar than the ones used for the other two impellers, a limited relative decrease of  $R_1$  is observed for the PBTD. Moreover, the minimal value of  $R_1$  obtained for the PBTD is way larger than the ones obtained for the Maxblend and the Dispersimax. These observations can be explained with the help of the experiments, described in the experimental method section, performed using the polycarbonate vessel for the determination of  $\epsilon_m$ , which also allowed visually assessing the gas-liquid contact generated by the different impeller configurations (see “Aeration.mov”, Supplementary Materials). This visualization allows identifying two mechanisms responsible of this contact.

The first mechanism of gas-liquid contact, only active for the Dispersimax, is the pumping of the gas from the tank headspace to the reactor bottom, through the hollow shaft of the impeller, and its consecutive dispersion as bubbles in the liquid. As it can be seen in the movie “Aeration.mov” (Supplementary Materials), the large relative decrease of  $R_1$  for the Dispersimax when  $\epsilon_m$  increases from  $\sim 0.5$  to  $\sim 0.9$  W/kg can be attributed to the fact that the gas induction mechanism begins to be very intense at  $\epsilon_m$  values  $> 0.5$  W/kg.

The second mechanism of gas-liquid contact, active for all three impellers, is the gas entrainment from the tank headspace into the liquid due to the combined effect of deformation and breakage of the open surface of the liquid, bubble entrapment, and liquid flow circulation underneath the open surface.<sup>[71, 108]</sup> The capacity of the Maxblend to reduce  $R_I$  nearly as much as the Dispersimax, even if it is not a gas-inducing type impeller, can be attributed to the fact that this second type of gas-liquid contact mechanism appears to be especially active for this impeller (see the “Aeration.mov”). The poor performance of the PBTD in reducing  $R_I$  can be explained by its poor ability to provide high levels of gas entrainment in the liquid.

Figure 4.9-b shows that, as expected,  $R_{2-3}$  decreases when  $\varepsilon_m$  increases, for the three impellers. Whatever the impeller, the relative decrease of  $R_{2-3}$  is important, when  $\varepsilon_m$  increases from its smallest to its largest value. The smallest values of  $R_{2-3}$  obtained with the three impellers are close to each other. This can reasonably be attributed to the fact that the demonstrated ability of these impellers to provide a good quality of solid suspension and high shear levels<sup>[9, 106]</sup> is fully developed at the highest mixing intensities considered, while it is not fully developed at the smallest mixing intensities considered. It is interesting to note that the extent of the relative decrease (in percent) of  $R_{2-3}$  when  $\varepsilon_m$  increases from  $\sim 0.5$  to  $\sim 0.9$  W/kg is similar for the PBTD and the Dispersimax.

Figure 4.9-c shows that  $R_5$  is not only almost independent of  $\varepsilon_m$  for the three impellers, as already seen in Figures 4.8-a, -b, and -c, but is also almost independent of the type of impeller used. Therefore, it can reasonably be assumed that, whatever the impeller and the mixing intensity used, the heat transfer to the environment is mainly limited by heat conduction through the relatively thick wall of the reactor (1 cm).

From the above discussion, the fact that  $j$  increases much more for the Dispersimax than for the PBTD when  $\varepsilon_m$  increases from  $\sim 0.5$  to  $\sim 0.9$  W/kg, as observed in Figure 4.7, can be reasonably attributed to the important intensification of the Dispersimax gas induction mechanism at  $\varepsilon_m$  values  $> 0.5$  W/kg and the identified poor ability of the PBTD to provide high levels of liquid aeration.

#### 4.4.4 Determination of the rate-limiting step of the CO<sub>2</sub> hydrate formation process via the relative weight of the resistances of the constitutive steps of CO<sub>2</sub> hydrate formation

Figures 4.10-a, -b, and -c show  $R_1 / R_{global}$ ,  $R_{2-3} / R_{global}$ , and  $R_5 / R_{global}$  during the almost constant formation rate period, as functions of  $\varepsilon_m$  for the PBTD, Maxblend, and Dispersimax, respectively. These figures show that the rate-limiting step of the CO<sub>2</sub> hydrate formation rate, i.e., the step exhibiting the largest resistance, changes with  $\varepsilon_m$  for all three impellers. They also show that, for given flow conditions, while there is always one step that can be considered as rate-limiting, the resistances of the other steps are not necessarily negligible. For the PBTD, as  $\varepsilon_m$  increases, the formation rate is first mainly limited by hydrate growth in the liquid phase and then by gas dissolution in the liquid phase. For the Maxblend, as  $\varepsilon_m$  increases, the formation rate is first mainly limited by gas dissolution in the liquid phase, then by hydrate growth in the liquid phase, and finally by heat transfer to the environment. For the Dispersimax, as  $\varepsilon_m$  increases, the formation rate is first mainly limited by hydrate growth in the liquid phase and then by heat transfer to the environment. It is interesting to note that, for the three impellers used in the present study, at low  $\varepsilon_m$  in their respective range of  $\varepsilon_m$  investigated, the formation rate is limited by a mass transfer step, either gas-liquid or liquid-solid. At higher  $\varepsilon_m$ , the rate-limiting step switches to the heat transfer to the environment step for the Maxblend and the Dispersimax. It is reasonable to assume that the same shift would have been observed for the PBTD if larger  $\varepsilon_m$  had been used. This shift can be explained by the fact, already mentioned above, that the resistances associated with the mass transfer steps decrease with  $\varepsilon_m$  while the resistance to the heat transfer to the environment step seems to be independent of this quantity.  $R_5 / R_{global}$  thus increases as  $\varepsilon_m$  increases, up to a point where heat transfer to the environment limits the formation rate.

It is interesting to note that heat transfer limitations are observed at the relatively small scale used to perform our CO<sub>2</sub> hydrate formation experiments. This fact, which is not often reported in the literature, is an important finding for the development of scaling-up strategies for hydrate-based gas separation processes. It can be mainly attributed to the relatively high latent heat associated with gas hydrate formation, which has made them, in addition to gas separation applications, interesting candidates for refrigeration applications.<sup>[115]</sup>

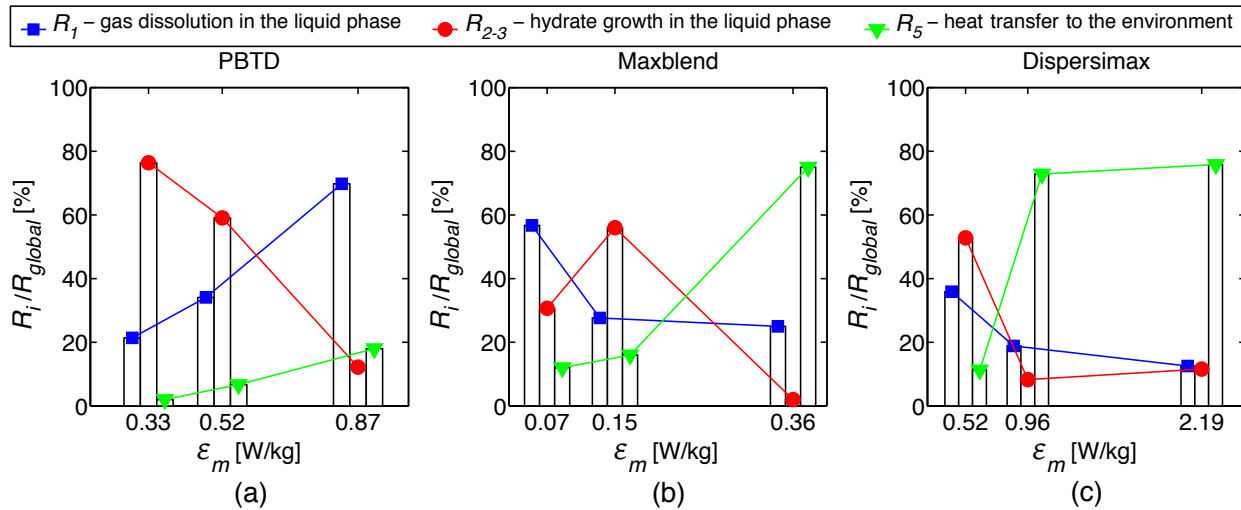


Figure 4.10 –  $R_1/R_{global}$ ,  $R_{2-3}/R_{global}$ , and  $R_5/R_{global}$  during the almost constant formation rate period, as functions of  $\epsilon_m$  for the PBTD (a), Maxblend (b), and Dispersimax (c).

From the facts that, at high  $\epsilon_m$ , the resistance to heat transfer to the environment limits the CO<sub>2</sub> hydrate formation rate for both the Maxblend and the Dispersimax and that, as shown in the Figure 9-c, this resistance is independent of the flow conditions, it may reasonably be inferred that the  $j$  value measured for the Dispersimax at  $\epsilon_m > 0.5$  W/kg and the  $j$  value measured for the Maxblend at the highest  $\epsilon_m$  (see Figure 4.7) both correspond to the maximum value of  $j$  achievable under the conditions used during the formation experiments. This maximal value of  $j$  corresponds to the CO<sub>2</sub> hydrate formation rate allowed by the resistance to heat transfer to the environment when the other resistances have decreased to negligible levels due to sufficient mixing intensity.

#### 4.4.5 Determination of the rate-limiting step of the CO<sub>2</sub> hydrate formation process via the representative point position in the CO<sub>2</sub>-in-water solubility diagram

Figures 4.11-a, -b, and -c show the effect of  $\epsilon_m$  on the representative point of the system in the CO<sub>2</sub>-in-water solubility diagram at the operating pressure during the almost constant formation rate period for the PBTD, Maxblend, and Dispersimax, respectively. The method used to identify these points is described in the rate-limiting step determination section. In Figures 4.11-a, -b, and -c, points A, B, and C are the representative points that would have been obtained if the hydrate formation process was solely limited by one of the constitutive steps of hydrate formation. Point

A corresponds to a process limited by gas dissolution in the liquid ( $C_{bulk} = C_{l-H}^*(T_e)$  and  $T_{bulk} = T_e$ , i.e., the other steps are at equilibrium). Point B corresponds to a process limited by hydrate growth in the liquid phase ( $C_{bulk} = C_{g-l}^*(T_e)$  and  $T_{bulk} = T_e$ , i.e., the other steps are at equilibrium). Point C corresponds to a process limited by heat transfer to the environment ( $C_{bulk} = C_{l-H}^*(T_{bulk}) = C_{g-l}^*(T_{bulk})$ , i.e., the other steps are at equilibrium and the representative point corresponds to the three-phase equilibrium).

The representative points shown in these figures have positions that are consistent with the observations made with respect to Figures 4.10-a, -b, and -c. For given flow conditions, the position of the representative point of the system appears to be mainly determined by the rate-limiting step but, at the same time, is influenced by the other steps with non-negligible resistances. For the PBTD, the progressive transition, as  $\varepsilon_m$  increases, from a hydrate formation rate mainly limited by hydrate growth in the liquid phase to a hydrate formation rate mainly limited by gas dissolution in the liquid phase is clearly represented by the migration of the position of the representative points of the system from a position close to point “B” to a position close to point “A”. The slight temperature drift of the position of the representative points of the system towards point “C” as  $\varepsilon_m$  increases is a manifestation of the growing weight of the resistance to heat transfer to the environment. For the Maxblend, the positions of the representative points of the system for the lowest and the intermediate  $\varepsilon_m$ , close to points “A” and “B”, respectively, depict a transition, as  $\varepsilon_m$  increases, from a hydrate formation rate mainly limited by gas dissolution in the liquid phase to a hydrate formation rate mainly limited by hydrate growth in the liquid phase. The position of the representative point of the system for the highest  $\varepsilon_m$ , next to point “C”, represents a situation in which the hydrate formation rate is almost solely dominated by the resistance to heat transfer to the environment. Lastly, for the Dispersimax, the position of the representative point of the system for the lowest  $\varepsilon_m$ , close to point “B”, depicts a situation in which the hydrate formation rate is mainly limited by hydrate growth in the liquid phase but also, to a lesser extent, by both gas dissolution in the liquid phase and heat transfer to the environment (since this point is also close to point “A” and “C”). The positions of the representative points of the system for higher values of  $\varepsilon_m$ , next to point “C”,



represent a situation in which the hydrate formation rate is almost solely dominated by the resistance to heat transfer to the environment.

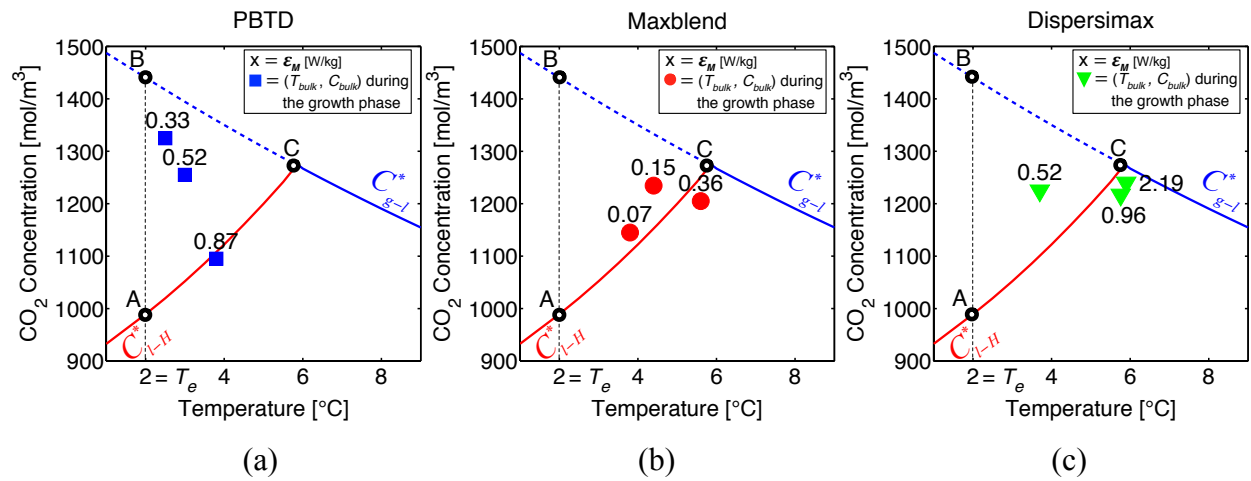


Figure 4.11 – Representative points of the system in the CO<sub>2</sub>-in-water solubility diagram at the experimental operating pressure (2.5 MPa), as a function of  $\epsilon_m$  during the almost constant formation rate period for the PBTD (a), Maxblend (b), and Dispersimax (c).

## 4.5 Conclusion

CO<sub>2</sub> hydrate formation experiments were performed under different flow conditions in a 20 L semi-batch stirred tank reactor of standard geometry in order to examine the impact of the flow conditions on the CO<sub>2</sub> hydrate formation rate. Different flow conditions were generated using three different impellers (a down-pumping pitched blade turbine (PBTD), a Maxblend, and a Dispersimax) at different rotational speeds. Two methods were used to determine the rate-limiting step of the CO<sub>2</sub> hydrate formation process during a given experiment. The first method uses an original mathematical model of the complete CO<sub>2</sub> hydrate formation process that assigns a resistance to each of its steps (gas dissolution in the liquid phase, hydrate growth in the liquid phase, and heat transfer to the environment). It is based on the experimental evaluation, and comparison of the values of these resistances. The second method is based on the determination of the temperature-concentration position of the bulk of the liquid phase during a hydrate formation experiment in the relevant isobaric CO<sub>2</sub>-in-water solubility diagram.

For the three impellers used in these study, it was shown that the increase of the mixing intensity, through its decreasing effect on all the resistances involved in the hydrate formation process, resulted in an increase of the formation rate. The capacity of the Maxblend and the Dispersimax

to provide high levels of gas-liquid contact and of solid suspension allowed the mass transfer resistances to be substantially decreased, which ultimately led to, at high mixing intensity, in their respective range of mixing intensity studied, a formation rate limited by the heat exchange with the environment. While the range of mixing intensity at which the PBTB was used was similar than the one used for the other two impellers, it did not allow producing such conditions, which was found to be due to its poor ability to provide high levels of gas entrainment in the liquid.

Of the three impellers used in this study, the Maxblend displays by far the best energy performance. For reasons that remain to be clarified, this unusual impeller generates flow conditions that are extremely efficient for the formation of CO<sub>2</sub> hydrates in a stirred tank, compared with other impellers. High pumping capacity, very uniform shear field, and good gas-liquid contact ability can be suspected to be at the origin of this performance since they were demonstrated to be a characteristic of the impeller.<sup>[105, 107, 108]</sup> As for the two other impellers, the Dispersimax performed better than the PBTB due its gas induction capability.

In addition to the results related to the impact of flow conditions on the CO<sub>2</sub> hydrate formation rate, the present study also showed that heat transfer limitations occurs at the relatively small scale used to perform our CO<sub>2</sub> hydrate formation experiments. This fact, which is not often reported in the literature, is an important finding for the development of scaling-up strategies for hydrate-based gas separation processes. It is clear that these strategies will have to take into account the transfer of the important heat released by the hydrate formation, even at small scales, by the development of adequate heat exchangers.

Finally, the mathematical model of the CO<sub>2</sub> hydrate formation process and the two methods for determining the rate-limiting steps can be used to design and optimize future industrial-scale gas hydrate formation reactors.

## **Acknowledgments**

The financial support of the National Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) and the Federation Wallonia-Brussels (FW-B) is gratefully acknowledged.

## CHAPITRE 5 ARTICLE 2 : EFFECT OF THE FLUID SHEAR RATE ON THE INDUCTION TIME OF CO<sub>2</sub>-THF HYDRATE FORMATION

S. Douïeb, Archambault S., L. Fradette, F. Bertrand, and B. Haut (2015). Manuscript submitted for publication in The Canadian Journal of Chemical Engineering.

### Abstract

A method that allows the effect of the fluid shear rate on the induction time of gas hydrate formation to be characterized was developed and applied to CO<sub>2</sub>-THF hydrate formation. The investigation of the effect of the application of a constant shear rate (50 to 300 s<sup>-1</sup>) to the liquid phase from which the hydrates are formed revealed that the mean induction time decreases significantly as the applied shear rate increases. This could primarily be attributed to a decrease in the time required for stable gas hydrate nuclei to be generated and to grow to a macroscopically detectable size. The induction time could also be significantly reduced by the application of a high shear rate (900 s<sup>-1</sup>) to the liquid phase for a relatively short, defined period of time.

### 5.1 Introduction

Gas hydrates are ice-like solid compounds in which gas molecules are physically trapped by van der Waals forces in polyhedral cages formed by hydrogen-bonded water molecules. They appear when small gas molecules (< 0.9 nm) come into contact with water at low temperatures (typically less than 10°C) and high pressures (typically more than 0.6 MPa). Hydrate-forming gases include light hydrocarbon gases such as methane and CO<sub>2</sub>, rare gases such as argon and krypton, and diatomic gases such as nitrogen and oxygen.<sup>[37]</sup>

Although gas hydrates were first discovered by Sir Humphry Davy in 1810, it was only in the mid-1930s that research on gas hydrates started to take off following the realization by the oil and gas industry that they were responsible for plugging natural gas pipelines. Interest in gas hydrates was further stimulated in the 1960s when the first major reservoirs of natural gas hydrates were discovered in permafrost regions and deep-sea sediments. The main initial and ongoing thrusts of research on gas hydrates focused on the identification and characterization of gas hydrate structures, the determination and prediction of their thermodynamic stability domains, the

development of hydrate formation prevention methods, and the exploitation of natural gas hydrate reservoirs as a source of energy (resource localization and quantification, recovery strategies, evaluation of environmental impacts, etc.).<sup>[116]</sup>

Subsequent to the research on the fundamental properties of gas hydrates, another important field of study focusing on the exploitation of their properties with a view to developing potential applications progressively emerged. A variety of promising applications based on the formation of gas hydrates have been reported, especially in recent years, including gas separation, storage and transport, deep ocean CO<sub>2</sub> sequestration, seawater desalination, latent heat thermal energy storage, dilute aqueous solution concentration, and protein recovery.<sup>[41, 88, 117]</sup> For most of these applications, gas hydrates are generated by subjecting an aqueous solution to a hydrate-former gas at high pressure. These hydrate-based applications are still in the research stage since scaling them up from the laboratory to industrial applications is hindered by a number of economic and technical factors. First, hydrate formation typically requires high pressures, which can lead to prohibitive operating costs related to the compression of the gas to the necessary hydrate formation pressure. Furthermore, the formation rate of gas hydrates is generally slow, and the potential of gas hydrate formation-based applications to be ramped up to industrial production levels remains to be determined. There is thus an ongoing search for strategies to economically produce large amounts of gas hydrates. Two approaches are currently receiving the most attention. The first involves the development of chemical additives that modulate the conditions of gas hydrate formation (thermodynamic additives) or that enhance their rate of formation (kinetic additives).<sup>[51, 61, 74, 87, 95-97]</sup> The second involves the development of devices specifically designed to generate large amounts of gas hydrates.<sup>[60, 62, 80, 85, 98-102]</sup> It has also been reported that hydrate formation conditions must be maintained for long periods (up to hours) before the onset of hydrate formation is observed, which would make it difficult to ramp up laboratory hydrate-based applications to industrial processing conditions.<sup>[37, 47]</sup> The time required to observe the onset of hydrate formation in a system brought out of equilibrium is generally referred to as the induction time. In addition to being long, the induction time for a given gas hydrate formation system tends to be poorly reproducible, which contributes to lowering the industrial practicability of hydrate-based applications.<sup>[37, 47]</sup>

The fact that the induction times observed during gas hydrate formation experiments are typically long and poorly reproducible is generally attributed to the inherent stochastic nature of the

initiating process of this phase transition. The establishment of a certain degree of deviation from equilibrium, i.e., a certain driving force, in a hydrate formation system is not a sufficient condition for the new gas hydrate phase to appear. In addition, as for all first-order phase transitions, the system needs to overcome a free-energy barrier corresponding to the work of formation of infinitesimal embryos or nuclei of the new phase. The nuclei can only emerge from random local favorable energy fluctuations associated with local density fluctuations in the liquid phase. This initial step is called nucleation during which crystallization nuclei are created, on which the new gas hydrate phase can build up. The subsequent growth of these nuclei constitutes the second step of gas hydrate formation, during which they ultimately reach a macroscopic detectable size, ending the induction period.<sup>[46, 50]</sup>

A number of factors that affect the induction time of gas hydrate formation have been identified. All things being equal, the induction time decreases significantly and is less stochastic when the driving force of hydrate formation increases, i.e., for greater subcooling (from the equilibrium temperature) and overpressurization (from the equilibrium pressure).<sup>[47, 48]</sup> The history of the aqueous solutions from which hydrates are formed also greatly affect the induction time. An aqueous solution prepared from thawed ice or dissociated hydrates has a shorter induction time than a solution prepared from fresh distilled water. This is generally referred to as the “memory effect”.<sup>[37, 49]</sup> In addition, the presence of heterogeneities on the reactor surface or on foreign particles suspended in the liquid is believed to induce heterogeneous nucleation and reduce the induction time.<sup>[37, 118]</sup> The addition of specific chemical additives such as tetra-n-butyl ammonium bromide and sodium dodecyl sulfate shortens the induction time.<sup>[72-74]</sup> Lastly, as for other liquid-solid phase transition phenomena involving a nucleation step, such as crystallization from solution or solidification, the induction time can be decreased by applying external stimuli, which are believed to induce nucleation. For example, the application of ultrasonic waves<sup>[75]</sup> or magnetic fields<sup>[76]</sup> to the liquid phase from which the hydrates are formed decreases the induction time. Similarly, mechanical agitation of the liquid-phase reduces the induction time compared to quiescent conditions, while the extent of the reduction is proportional to the intensity of the agitation.<sup>[42, 48, 63, 64, 77-80]</sup>

Mechanical agitation is indeed a practical and economic way to decrease the induction time of gas hydrate formation. Nonetheless, the results of studies showing that an increase in agitation intensity leads to a decrease in induction time<sup>[42, 48, 63, 64, 77-80]</sup> do not allow general conclusions to

be drawn and used to develop mixing strategies that exploit this effect and that can be applied to systems or scales other than the ones used in the studies. First, more often than not, the experimental setups used in these studies consisted of small vessels agitated by a magnetic stirrer bar or, more rarely, by an impeller. In such setups, the flow conditions of the liquid phase from which the hydrates are formed are very heterogeneous. The flow characteristics that are likely to have an impact on the induction time (such as the vorticity level, the shear amplitude, the power input per unit mass, the type of flow regime, etc.) thus vary over a broad range of values. Second, the results of these studies are almost always reported in terms of the effect of a single fluid flow-related parameter that is generally only linked to the mixing intensity and that is specific to the setup used (typically the rotational speed of the magnetic stirrer bar or the impeller), and information that would make it possible to associate this parameter with other more general flow characteristics (such as the exact dimensions of the apparatus) are generally not provided. This makes it difficult to identify key flow characteristics that can be manipulated to produce low induction times. Lastly, these studies generally cannot be used to determine which of the different steps leading to the detection of the onset of hydrate formation (supersaturation generation in the liquid phase, nucleation, and growth) are predominantly influenced by the flow conditions.

The overarching objective of the present work was to characterize the effect of the fluid shear rate on the induction time of gas hydrate formation. Several gas hydrate formation experiments were performed using the  $\text{CO}_2\text{-H}_2\text{O}$ -tetrahydrofuran ( $\text{CO}_2\text{-H}_2\text{O}$ -THF) system as a model system under different flow conditions generated using a Couette-Taylor reactor consisting of a commercial rheometer with a concentric-cylinder geometry mounted in a pressure cell. This mixing system can be used to subject the liquid phase to a wide range of precisely controlled agitation intensities and also to generate different types of almost uniform simple shear flow conditions whose general characteristics have been thoroughly examined in a previous study.<sup>[119]</sup> Furthermore, the exact flow characteristics generated at different agitation intensities in the mixing system and their effect on the gas-liquid mass transfer coefficient, which affects the time required to achieve a given level of supersaturation in the liquid phase solution,<sup>[78]</sup> can be deduced from the results of two other studies, in which these aspects were investigated using an almost identical mixing system.<sup>[120, 121]</sup>

Three sets of gas hydrate induction time measurement experiments using the same general procedure were performed. In the first set, the experiments were done using the same flow

conditions, with different temperatures and pressures, in order to identify indications in the recorded data that could be used to relevantly measure the induction time of gas hydrate formation. The second set of experiments was designed to investigate the influence of constant shear rates on the induction time. At the same time, this set of experiments also allowed getting some insight of the effect of the type of flow regime on the induction time, since two flow regime types, respectively associated to the low and the high shear rates investigated, were present during these experiments. It is important to investigate the effect of applying constant flow conditions given that batch processes involving flowing solutions/suspensions are often performed under constant flow conditions (using a stirred tank reactor, for example). The third set of experiments was designed to investigate the effect of the duration of the application of a strong stimulus in the form of a high shear rate at the beginning of the gas hydrate formation experiments on the induction time. It is important to investigate the effect of applying a high shear rate at the beginning of gas hydrate formation experiments given that continuous flow processes often begin with intense mixing conditions in order to provide intimate intra-and interphase mixing and rapidly initiate a high reaction/formation rate (using a static mixer placed at the beginning of a tubular flow reactor, for example). The trends uncovered by the results of the three sets of gas hydrate induction time measurement experiments were tested for significance using an analysis of variance and were interpreted based on the effect that the parameters investigated had on the different steps leading to the detection of the onset of hydrate formation.

## **5.2 Materials and methods**

### **5.2.1 Experimental setup**

A schematic diagram of the experimental setup used to perform the hydrate formation experiments is shown in Figure 5.1. The experiments were performed using a stress/strain controlled rheometer (model Physica MCR 501; Anton-Paar) equipped with a concentric-cylinder measuring system mounted in a pressure cell (model CC25/Pr150/In/A1/SS; Anton-Paar). This setup made it possible to apply a nearly uniform flow field to the fluid in the annular space between the cylinders. The pressure cell was positioned in a Peltier heating/cooling jacket (model C-PTD200; Anton-Paar). A magnetic coupling fixed to the shaft of the motor of the rheometer made it possible to rotate the inner cylinder of the measuring system within the stationary outer

cylinder formed by the wall of the pressure cell. Photographs of the rheometer, the measuring system, and the pressure cell are shown in Figure 5.2. The rheometer could measure torques ranging from 100  $\mu\text{Nm}$  to 150  $\text{mNm}$  with a resolution of 1  $\text{nNm}$ . It had a maximum rotational speed of 1200 rpm and a displacement resolution of 0.012  $\mu\text{rad}$ . The inner cylinder of the measuring system was made of titanium, and the pressure cell was made of stainless steel. The inner cylinder had a diameter of 25 mm and was separated from the wall of the pressure cell by 1.055 mm. The prescribed filling volume of this measuring system was 16 mL. The pressure cell was designed to operate at pressures up to 15 MPa and temperatures ranging from  $-30^\circ\text{C}$  to  $300^\circ\text{C}$ . It was equipped with a purge valve and a pressure relief rupture disk. The Peltier heating/cooling jacket had a temperature range of  $-30^\circ\text{C}$  to  $200^\circ\text{C}$ , a heating rate of  $8^\circ\text{C}/\text{min}$ , and a cooling rate of  $4^\circ\text{C}/\text{min}$ . A thermostated circulating bath (model F25; Julabo) was used to pump water through the jacket to dissipate the heat generated by the Peltier element. A gas cylinder was used to supply the pressure cell with pressurized  $\text{CO}_2$ . A single-stage pressure regulator was used to control the pressure in the pressure cell (DHP 200-50-10; Air Liquide). The temperature in the pressure cell was measured with a built-in platinum resistance thermometer (Pt100 class A,  $\pm 0.15^\circ\text{C}$ ; Anton-Paar) located in the wall of the cell. The pressure in the pressure cell was measured using a pressure transducer (model PA-235, 0-20 MPa  $\pm 0.2\%$ ; Keller). Rheoplus (RHEOPLUS 32/V2.65; Anton-Paar) software was used to control the experimental procedure, and collect and analyze the data.

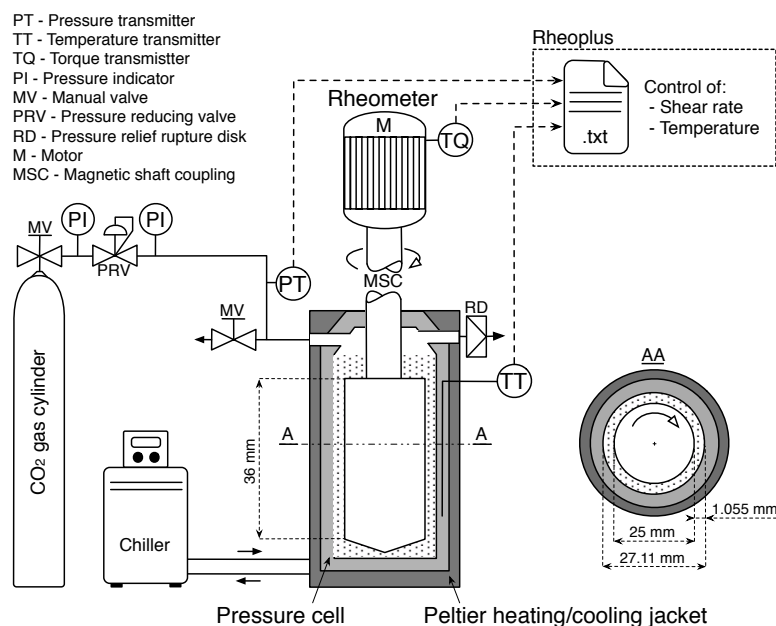


Figure 5.1 – Schematic diagram (not to scale) of the experimental setup.



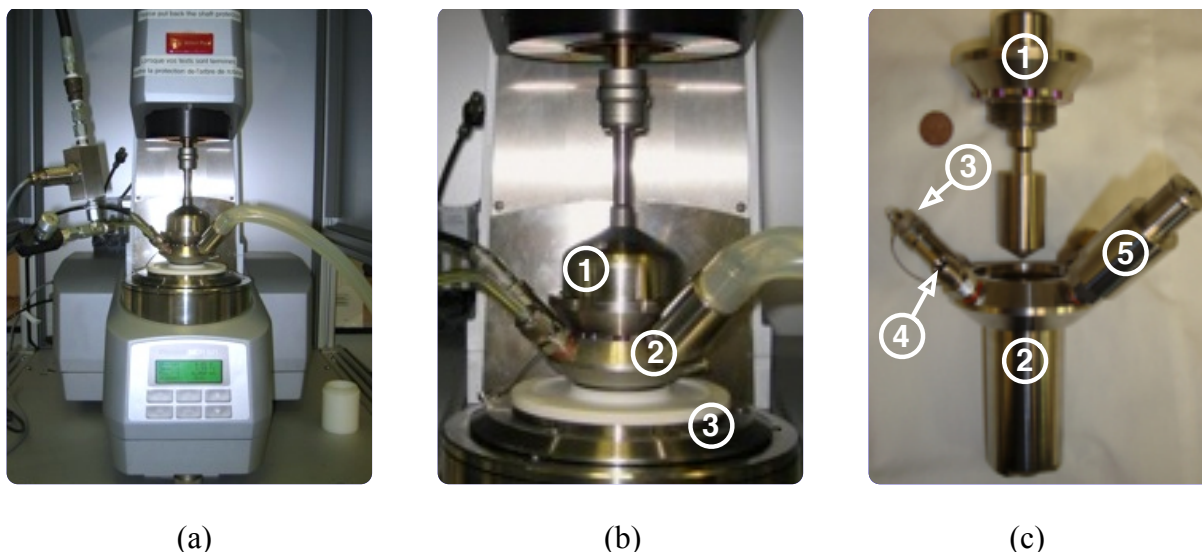


Figure 5.2 – Photographs of the experimental setup. (a) MCR 501 rheometer equipped with a pressure cell; (b) details of the pressure cell: ① magnetic shaft coupling, ② measuring system (concentric cylinders); ③ Peltier heating/cooling jacket; (c) details of the measuring system: ① cap of the measuring cell and inner cylinder, ② outer cylinder; ③ Pt100 interface socket; ④ gas inlet/outlet; ⑤ pressure relief rupture disk.

## 5.2.2 Materials

The gas hydrate formation experiments were performed using  $\text{CO}_2$  (> 99.8 vol% purity; Air Liquide Canada) as the hydrate-former gas and an aqueous solution consisting of a mixture of water (> 1 M $\Omega$ .cm at 25°C, produced using a Milli-DI water purification system; Merck Millipore) and 1 mol% tetrahydrofuran (THF, > 99.0 mol% purity; Sigma-Aldrich). Hydrate-based  $\text{CO}_2$  separation techniques have been receiving increasing attention as promising viable alternatives to conventional capture technologies.<sup>[57, 81, 85]</sup> The  $\text{CO}_2$ - $\text{H}_2\text{O}$ -THF system is of particular interest because, for a given temperature, it forms hydrates at a much lower pressure than the  $\text{CO}_2$ - $\text{H}_2\text{O}$  system.<sup>[61]</sup> The pressure  $P_h(T)$  above which gaseous  $\text{CO}_2$  in contact with the  $\text{H}_2\text{O}$  or  $\text{H}_2\text{O}$ -1 mol% TFH liquid phase can generate hydrates is presented as a function of the temperature ( $T$ ) in Figure 5.3.

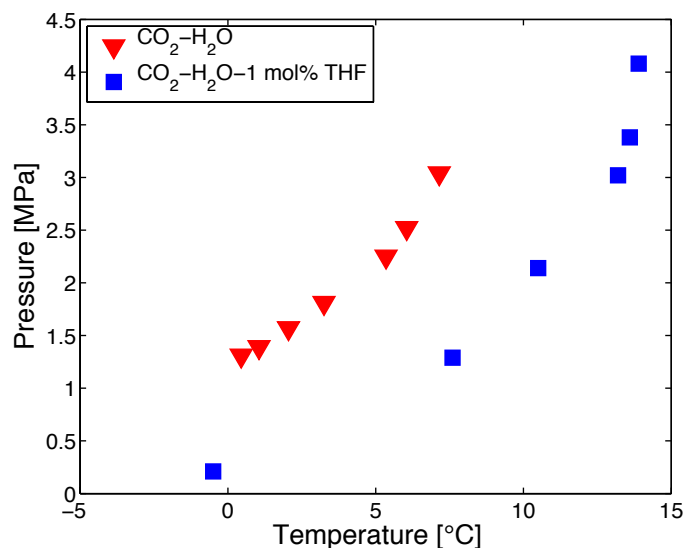


Figure 5.3 – Equilibrium hydrate formation conditions for CO<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O (data from Sloan and Koh<sup>[37]</sup>), and CO<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O-1 mol% THF (data from Seo *et al.*<sup>[61]</sup>).

### 5.2.3 Experimental procedure

Three sets of experiments following the same general procedure were performed. The procedure basically consisted of measuring the time taken for the hydrate formation phenomenon to manifest itself macroscopically after that a step increment in CO<sub>2</sub> pressure was imposed to a constant volume of the liquid phase initially free of gas hydrate, at a given temperature and subjected to a given shear rate program. The temperature of the solution and the imposed pressure, hereafter respectively referred to as the experimental temperature and the experimental pressure, were both kept constant during the entire course of each experiment and were such that hydrate formation was thermodynamically favorable. Each experiment began by filling the cup of the pressure cell with 16 mL of liquid phase. The temperature in the pressure cell was allowed to stabilize at the experimental temperature. The air in the pressure cell was then flushed with CO<sub>2</sub> at atmospheric pressure, and the pressure cell was rapidly pressurized to the experimental pressure with CO<sub>2</sub>. The experimental shear rate program was then applied to the liquid phase. This last step corresponded to the beginning of the data acquisition and defined the time zero of the experiment. During a given experiment, the temperature and pressure in the pressure cell as well as the apparent viscosity of the liquid phase were recorded every second. The experiments were stopped approximately 30 min after characteristic perturbations in the recorded data

associated with the end of the gas hydrate formation induction period (see below) were observed. The pressure cell was then depressurized and was opened to assess the presence of gas hydrates.

The first set of experiments was designed to identify relevant experimental indications in the recorded data that could be used to measure the induction time of gas hydrate formation. These experiments were performed using the procedure described above with different experimental temperatures and pressures. Since the effects of temperature and pressure on induction time are known (the induction time decreases as the temperature and pressure increase), varying these two parameters can be used to identify appropriate indications of the end of the gas hydrate formation induction period in the recorded data. The effect of temperature on the induction time was investigated using three different temperatures (1, 4, and 7°C), with the pressure and shear rate fixed at 2 MPa and 100 s<sup>-1</sup>, respectively. The effect of pressure on the induction time was investigated using three different pressures (2, 3, and 4 MPa), with the temperature and shear rate fixed at 4°C and 100 s<sup>-1</sup>, respectively. Each experiment was repeated at least three times.

The second set of experiments was designed to investigate the effect of applying a constant shear rate on the induction time of gas hydrate formation. These experiments were performed using the procedure described above with four constant experimental shear rates (50, 100, 150, and 300 s<sup>-1</sup>). The temperature and pressure used for these experiments were always 4°C and 2 MPa, respectively. Each experiment was repeated at least four times, with the exception of the experiment performed with a shear rate of 300 s<sup>-1</sup>, which was repeated twice.

The third set of experiments was designed to investigate the effect of the duration of the application of a high shear rate on the induction time of gas hydrate formation. These experiments were performed using the procedure described above, with a shear rate program consisting of the application of a high shear rate during a given period of time (1, 5, 10, 20, and 30 min) at the beginning of the experiment followed by a sudden decrease to a moderate shear rate. For these experiments, the high and moderate shear rates were 900 s<sup>-1</sup> and 100 s<sup>-1</sup>, respectively, and the temperature and pressure were kept constant at 1°C and 2 MPa, respectively. Each experiment was repeated at least three times.

### 5.2.4 Statistical analysis

The induction times were compared by one-way analysis of variance (one-way ANOVA) using *STATISTICA* v. 8.0 (StatSoft Inc.). As needed, the results were Box-cox-transformed to induce normality and variance homogeneity prior to the statistical analysis. However, non-transformed data are shown in the figures and in the tables of the “Results and Discussion” section. For a given set of experiments, when ANOVA indicated a significant difference between the means of the measured induction times (at the experiment-wise  $p < 0.05$  level), Tukey’s HSD post-hoc test was used to perform multiple pairwise comparisons to determine which groups of means differed from each other ( $p < 0.05$ ).

## 5.3 Flow regime and effect on gas-liquid mass transfer

The flow generated in a fluid confined in the gap between two concentric rotating cylinders has been the subject of a very large number of experimental and theoretical studies (see Andreck *et al.*<sup>[119]</sup>, for example). When only the inner cylinder is rotating, the parameters that determine the nature of the flow regime are the rotational speed of the inner cylinder,  $\Omega_i$  [rad/s], the gap thickness between the cylinders,  $a$  [m], the mean radius of the cylinders,  $R = (\text{inner cylinder radius} + \text{outer cylinder radius})/2$  [m], and the kinematic viscosity of the fluid,  $\nu$  [m<sup>2</sup>/s]. These variables can be combined to form the dimensionless Taylor number,  $Ta$ , which is defined as the ratio of centrifugal forces to viscous forces and which can be used to predict the flow regime between two concentric rotating cylinders.  $Ta$  is given by the following equation<sup>[122]</sup>:

$$Ta = \frac{\Omega_i^2 a^3 R}{\nu^2}. \quad (5.1)$$

At low  $Ta$ , the flow generated, often referred to as the circular Couette flow (CCF), is laminar and purely tangential. When  $Ta$  is increased above a critical value,  $Ta_c$ , a transition to a periodic structure is observed. A series of axisymmetric toroidal vortices are superimposed on the primary tangential flow. The resulting flow is called the Taylor vortex flow (TVF), which is also laminar. The theoretical value for  $Ta_c$  is 1712.<sup>[122]</sup> It is obtained when considering cylinders of infinite length. It is closely approached in systems for which  $R \gg a$ .<sup>[122]</sup> When  $Ta$  is increased further, waves traveling tangentially along the vortices appear, which results in what is called a wavy vortex flow (WVF). When  $Ta$  is further increased, the flow becomes turbulent.

The nature of the flow regimes generated in the solution during our experiments can be deduced from the results of two studies by Curran and Black,<sup>[121, 123]</sup> who used a slightly modified commercial concentric-cylinder rheometer as an annular-flow bioreactor. It had almost the same dimensions as the one used in the present study. The only difference was the length of their inner cylinder (37.5 mm), which was 5% longer than ours (36 mm). The goal of their study was to compare the effect of the fluid regime in an annular-flow bioreactor on oxygen transport and cell viability. They experimentally characterized the nature of the flow regime generated at different Reynolds numbers, which was defined as  $Re_i = \Omega_i a r_i / \nu$ , where  $r_i$  is the radius of the inner cylinder. They observed that the transitions from a CCF to a TVF and from a TVF to a WVF took place at  $Re_i = 141$  and  $Re_i = 204$ , respectively. They also observed that a WVF was still present at  $Re_i = 408$  and that a turbulent flow was present at  $Re_i = 1019$ .

Table 5.1 gives the shear rates used in the present study and the corresponding rotational speeds,  $Re_i$ , and  $Ta$ . The values of the two dimensionless numbers were calculated considering water ( $\nu = 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$ ). This table also gives, for each rotational speed, the power input per unit mass (calculated from the torque data) obtained when the pressure cell was filled with pure water at room temperature,  $\epsilon_m$  [W/kg]. While the values of  $Re_i$ ,  $Ta$ , and  $\epsilon_m$  do not exactly correspond to the actual values of these parameters during the hydrate formation experiments, they provide a reasonable approximation. Table 1 also gives the expected type of flow regime according to Curran and Black<sup>[121, 123]</sup> for each rotational speed. Based on the information in their papers, it cannot be determined with certainty whether the flow at a shear rate of  $900 \text{ s}^{-1}$  is a WVF or a turbulent flow.

In their two studies, Curran and Black<sup>[121, 123]</sup> also investigated the influence of  $Re_i$  on gas-liquid mass transfer (from the headspace through the free surface of the liquid) and axial mass transport in the liquid between the two cylinders. They defined an overall mass transfer coefficient ( $k$ ) and determined that this coefficient increased sharply with the increase in  $Re_i$  ( $k$  is proportional to  $Re_i^{2.98}$ ) as long as the flow was a CCF, i.e., for a low  $Re_i$ . However, they also found that this increase was much lower ( $k$  is proportional to  $Re_i^{0.20}$ ) once the transition boundary between a CCF to a TVF had been passed, i.e., for  $Re_i > 141$  (or  $Ta > Ta_c$ ).

Table 5.1 – Experimental shear rates and corresponding rotational speeds, power input per unit mass ( $\epsilon_m$ ), Reynolds numbers ( $Re_i$ ), Taylor numbers ( $Ta$ ), and type of flow regimes

Shear rate [ $s^{-1}$ ]	Rotational speed [rpm]	$\epsilon_m$ [W/kg]	$Re_i$	$Ta$	Flow regime <sup>(a)</sup>
50	38.6	0.004	53.3	249.9	CCF
100	77.2	0.014	106.6	999.8	CCF
150	115.8	0.025	159.9	2249.5	TVF
300	231.6	0.11	319.8	8998.1	WVF
900	694.8	0.29	959.5	80983.3	WVF or turbulent

(a) determined from Curran and Black<sup>[121, 123]</sup>

## 5.4 Effect of an increase in mixing intensity on the induction time

In the present study, the induction time,  $t_{ind}$  [s], was defined as the time required for the detection of the onset of hydrate formation in the liquid phase, which was initially free of gas hydrate, at a given temperature, after that gas hydrate formation conditions were generated by suddenly placing the solution in contact with CO<sub>2</sub> at a pressure above the equilibrium pressure corresponding to the temperature of the solution ( $P_h(T)$ ). In this case,  $t_{ind}$  is composed of several parts. First, an amount of time is required for the concentration of CO<sub>2</sub> in the liquid to increase above the liquid-hydrate equilibrium concentration by the gas dissolution process taking place through the gas-liquid interface,  $t_{diss}$  [s]. Second, as explained in the Introduction, once the solution had become supersaturated with CO<sub>2</sub>, an amount of time is required for stable gas hydrate nuclei to be generated,  $t_{nucl}$  [s]. Lastly, an amount of time is required for the growth of a macroscopically detectable quantity of gas hydrate,  $t_{growth}$  [s]. Based on these considerations, the induction time can be expressed as:

$$t_{ind} = t_{diss} + t_{nucl} + t_{growth} . \quad (5.2)$$

The decrease in the induction time of gas hydrate formation with the increase in the agitation intensity, which has been observed in a number of studies,<sup>[42, 48, 63, 64, 77-80]</sup> can reasonably be attributed to the decrease in each of the identified components of  $t_{ind}$ .

$t_{diss}$  is obviously inversely proportional to the overall mass transfer coefficient of the system and, since the latter typically increases with an increase in the mixing intensity<sup>[9]</sup>, it follows that  $t_{diss}$  decreases with an increase in the mixing intensity.

$t_{nucl}$  should also decrease with an increase in the mixing intensity. Indeed, several studies on solution crystallization of low to medium molecular weight organic molecules (see <sup>[19-22, 124-128]</sup>, for example) have reported experimental evidence suggesting that the presence of a flow field promotes nucleation. Several hypotheses have been proposed to explain this effect. For example, one hypothesis is that agitation enhances mass transfer from the solution to the nascent nuclei due to the thinning effect that the laminar shear rate has on fluid layers, sustaining the growth of the nuclei and increasing the probability of their crossing the formation energy barrier.<sup>[126, 129]</sup> Another interesting hypothesis is that agitation enhances the aggregation of the nascent nuclei, increasing their size and stimulating nucleation.<sup>[126, 130]</sup> It has also been suggested that nascent nuclei embedded in the fluid eddies generated in turbulent flow are moved by the centrifugal force to the peripheries of these eddies, where they concentrate and aggregate, enhancing nucleation.<sup>[131]</sup> It is also assumed that the presence of a flow field in the solution, due to its inherent anisotropy, induces a local positional ordering of the solute species that may provide the basis of a nucleation enhancement mechanism.<sup>[132, 133]</sup> However, a discussion of the validity of these hypotheses goes beyond the scope of the present study. Given the strong similarities between the hydrate formation process and crystallization from solution,<sup>[37, 45, 50]</sup> it is reasonable to consider that the presence of a flow field also has a promoting effect on gas hydrate nucleation.

Lastly,  $t_{growth}$  should decrease with an increase in the mixing intensity. First, the growth rate of crystals in a solution increases when the liquid-solid mass transfer coefficient increases and, as the latter typically increases with an increase in the mixing intensity<sup>[6, 10]</sup>, it follows that  $t_{growth}$  will decrease with an increase in the mixing intensity. Furthermore, once they reach a sufficient size, crystals growing in a solution subjected to mechanical agitation can undergo a degree of attrition that is proportional to the mixing intensity. This creates new fragments of growing crystals that, in turn, contribute to generating a detectable manifestation of the onset of the crystallization process,<sup>[134, 135]</sup> which further supports the idea that  $t_{growth}$  is expected to decrease with an increase in the mixing intensity.

## 5.5 Results and Discussion

### 5.5.1 Typical results

Figure 5.4 shows the change over time in the temperature and apparent viscosity of a solution for a hydrate formation experiment performed at an experimental temperature of 4°C, an experimental pressure of 2 MPa, and a constant shear rate of 50 s<sup>-1</sup>. The shapes of the two curves are typical of all the experiments performed. The figure shows that the temperature of the solution first stays close to the experimental temperature for a period of time (① on the temperature curve), then exhibits a short positive peak (② on the temperature curve) of low amplitude (less than 0.25°C), and finally goes back and stays, after a small “undershoot” (③ on the temperature curve), at the experimental temperature (④ on the temperature curve). It also shows that the apparent viscosity of the solution first stays at a value close to the viscosity of water, i.e., approximately 1 mPa.s, for a period of time (❶ on the viscosity curve), then rises abruptly by a few tens of mPa.s (❷ on the viscosity curve), before it rapidly goes down by around half of the gain (❸ on the viscosity curve), and finally slowly increases (❹ on the viscosity curve). It can be seen that the peak in the temperature of the solution and the sudden increase of the apparent viscosity of the solution take place almost simultaneously. Similar behavior has been observed in previous studies characterizing the rheological properties of hydrate slurries. Hydrate formation experiments have been performed using an aqueous liquid phase initially free of hydrates and an experimental setup similar to the one used in the present study.<sup>[136-139]</sup> As in these studies, we assumed that the peak in the temperature of the solution and the rapid increase in its apparent viscosity are two macroscopic indications of the end of the gas hydrate formation induction period and that the time at which they occur can be used as a measure of the induction time. The peak in the temperature of the solution can be associated with the sudden release of the enthalpy of formation of a relatively large amount of gas hydrates. Following this major release of heat, the temperature of the solution rapidly goes back to the experimental temperature due to the temperature controller of the rheometer. The rapid increase in the apparent viscosity of the solution can be attributed to the rapid augmentation of the solid fraction of the solution resulting from the sudden formation of large quantities of gas hydrates. The fact that the viscosity first rises to a maximum value and then rapidly goes down by around half of the gain can reasonably be attributed to the excessive response of the rotational speed controller of the rheometer to the



perturbation caused by this sudden formation of gas hydrates. The slow increase in viscosity that follows the rapid increase can reasonably be associated with the increase in size of the gas hydrates, which is sustained by the constant driving force maintained in the pressure cell and which further increases the solid fraction of the solution.

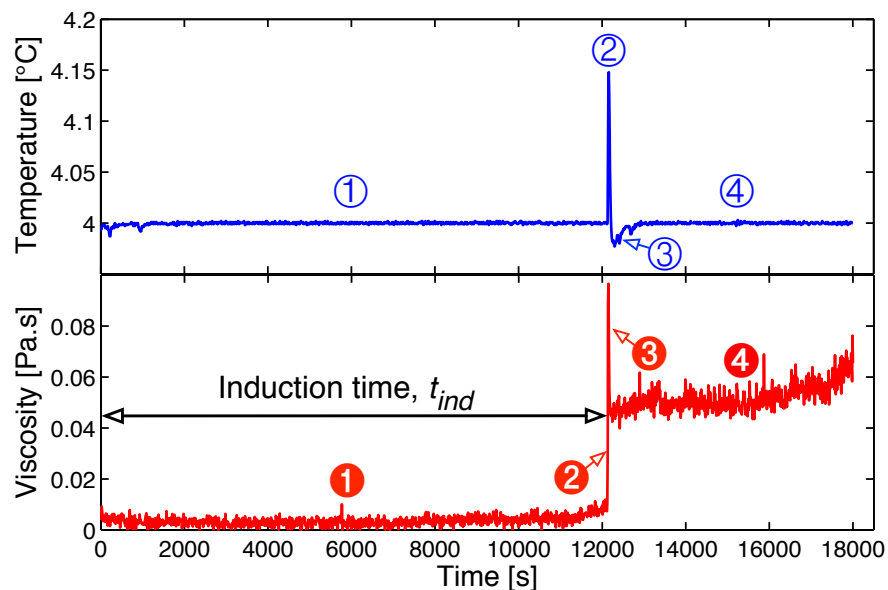


Figure 5.4 – Change over time of the temperature and the apparent viscosity of the solution obtained in a hydrate formation experiment performed at 4°C and 2 MPa, with a constant shear rate of 50 s<sup>-1</sup>.

### 5.5.2 Induction time vs. experimental temperature and pressure

Figure 5.5 shows the mean induction time ( $\pm$  standard deviation) as a function of the experimental temperature,  $T$  [°C], for hydrate formation experiments performed at an experimental pressure,  $P$  [MPa], of 2 MPa, with a constant experimental shear rate,  $\dot{\gamma}$  [s<sup>-1</sup>], of 100 s<sup>-1</sup>. As can be seen, the mean induction time decreases markedly when  $T$  decreases from 7°C to 4°C, and decreases to a lesser extent when  $T$  decreases from 4°C to 1°C. The values of the induction times measured for the different temperatures as well as the mean values and standard deviations (SD) associated with these measurements are given in Table 5.2.

The analysis of variance revealed a significant difference between the mean induction times obtained with the different experimental temperatures ( $F(2,10) = 95.6$ ,  $p < 0.05$ ). The  $p$ -values of the Tukey's HSD multiple pairwise comparisons test performed on these mean induction times are given in Table 5.3. This test showed that the mean induction time obtained with  $T = 7^\circ\text{C}$  is

significantly different from those obtained with  $T = 4^{\circ}\text{C}$  and  $T = 1^{\circ}\text{C}$  ( $p < 0.05$ ). The  $p$ -value of the comparison of the mean induction times obtained with  $T = 4^{\circ}\text{C}$  and  $T = 1^{\circ}\text{C}$  indicated that the difference between these mean induction times is close to significance. It can thus be reasonably concluded that, for the range of temperatures studied, the mean induction time decreases with decreasing temperature. For example, the mean induction time obtained with  $T = 4^{\circ}\text{C}$  was 81% lower than that obtained with  $T = 7^{\circ}\text{C}$ .

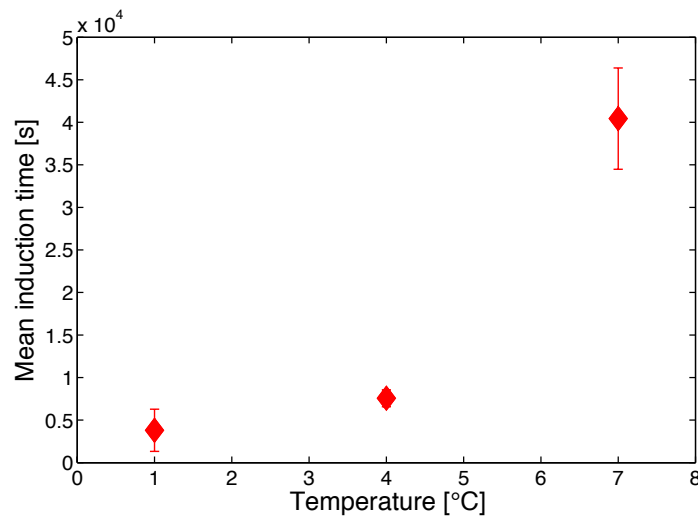


Figure 5.5 – Mean induction time ( $\pm$  SD) as a function of the experimental temperature ( $P = 2$  MPa and  $\dot{\gamma} = 100 \text{ s}^{-1}$ ).

Table 5.2 – Values of the measured induction times and their respective means and standard deviations as a function of the experimental temperature

		Temperature [ $^{\circ}\text{C}$ ] ( $P = 2 \text{ MPa}$ and $\dot{\gamma} = 100 \text{ s}^{-1}$ )		
		1	4	7
Induction time	Measured values [s]	1860		
		1764	7760	
		7463	6140	44100
		1470	8470	33570
		4621	7890	43630
		5620		
	Mean value [s]	3800	7565	40433
Standard deviation (SD) [s]		2480	999	5948

Table 5.3 –  $p$ -values of the Tukey's HSD multiple pairwise comparisons test performed on the mean induction times obtained with the different experimental temperatures

Temperature [°C]	1	4	7
1		0.064	<b>0.000</b>
4	0.064		<b>0.000</b>
7	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	

Figure 5.6 shows the mean induction time ( $\pm$  SD) as a function of  $P$  for hydrate formation experiments performed at  $T = 4^\circ\text{C}$  and  $\dot{\gamma} = 100 \text{ s}^{-1}$ . As can be seen, the mean induction time decreases when  $P$  increases. The induction times measured for the different  $P$  and the mean values and SDs associated with these measurements are given in Table 5.4.

Despite the trend that can be seen in Figure 5.6, the analysis of variance revealed that there are no significant differences between the mean induction times obtained with the different experimental pressures. Nonetheless, the induction times measured for  $P = 3 \text{ MPa}$  are more scattered than those obtained for  $P = 2 \text{ MPa}$  and  $P = 4 \text{ MPa}$ , which may alter the relevancy of the results of the ANOVA performed on these data. If the data obtained for  $P = 3 \text{ MPa}$  are excluded from the statistical analysis, a Student's  $t$ -test can be used to compare the mean induction times obtained for  $P = 2 \text{ MPa}$  and  $P = 4 \text{ MPa}$ . This test revealed that there was a significant difference between these two values ( $t(6) = 6.14$ ,  $p < 0.05$ ). It can thus be reasonably assumed that, for the range of pressures studied, the mean induction time decreases with an increase in the experimental pressure. For example, the mean induction time obtained with  $P = 4 \text{ MPa}$  was 65 % lower than that obtained with  $P = 2 \text{ MPa}$ .

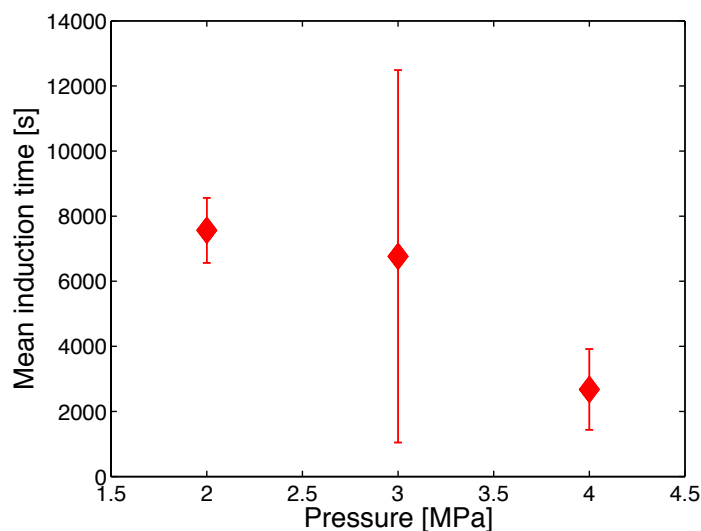


Figure 5.6 – Mean induction time ( $\pm$  SD) as a function of the experimental pressure ( $T = 4^{\circ}\text{C}$  and  $\dot{\gamma} = 100 \text{ s}^{-1}$ ).

Table 5.4 – Measured induction times and their respective means and standard deviations as a function of the experimental pressure

		Pressure [MPa] ( $T = 4^{\circ}\text{C}$ and $\dot{\gamma} = 100 \text{ s}^{-1}$ )		
		2	3	4
Induction time	Measured values [s]	7760	1930	1480
		6140	1230	4080
		8470	11880	1800
		7890	13690	3340
			5100	
	Mean value [s]	7565	6766	2675
Standard deviation (SD) [s]		999	5721	1240

The decrease in the mean induction time with the decrease in the experimental temperature and the increase in the experimental pressure shown in Figure 5.5 and Figure 5.6, respectively, are consistent with what was expected based on the literature. Decreasing the temperature for a fixed pressure or increasing the pressure for a fixed temperature both result in an increase in the driving force of hydrate formation (see Figure 5.3), which has been shown to shorten the induction time.<sup>[47, 48]</sup>

The results shown in Figure 5.5 and Figure 5.6 also reveal that  $t_{diss}$  does not control the induction times in the experiments from which they were obtained. First, the overall mass transfer coefficient ( $k$ ) of the system is expected to increase with an increase in temperature due to the positive effect of temperature on the mass diffusion coefficient. Therefore, since  $t_{diss}$  is inversely proportional to  $k$ , if  $t_{diss}$  controlled the induction time, it would have been expected that the induction time would decrease with an increase in temperature, which is clearly not the case here. Second, in the absence of gas bubbles, mass transfer coefficients can be considered to be independent of pressure.<sup>[140]</sup> Therefore, if  $t_{diss}$  controlled the induction time, it would have been expected that the induction time would not be significantly influenced by the pressure, which is clearly not the case here. Therefore, it can be assumed that  $t_{nucl} + t_{growth}$  significantly contributed to the induction times measured for the different experimental temperatures and pressures studied, and that the decrease in the induction time with the increase in the driving force of hydrate formation can be entirely attributed to a decrease in this value.

Table 5.2 and Table 5.4 respectively show that the induction times measured for the different experimental temperatures and pressures exhibit a high degree of variation relative to the mean induction times associated with these measurements. Of the three components in eq. (5.2), the only one likely to induce a high degree of non-reproducibility in the measured induction times for fixed experimental conditions is  $t_{nucl}$ , as mentioned in the Introduction. Therefore,  $t_{nucl}$  appears to be a non-negligible component of the induction times measured for the different experimental temperatures and pressures.

Based on the results presented in Figure 5.5 and Figure 5.6 and the above discussion, it can reasonably be affirmed that the time after which the peak in the temperature of the solution and the abrupt increase in its apparent viscosity simultaneously occur during the hydrate formation experiments (see Figure 5.4), is a relevant way to measure the induction times of these experiments.

### 5.5.3 Effect of the application of a constant shear rate on the induction time

Figure 5.7 shows the mean induction time ( $\pm$  SD) as a function of a constant shear rate,  $\dot{\gamma}$ , applied to the liquid phase for hydrate formation experiments performed at  $T = 4^\circ\text{C}$  and  $P = 2$  MPa. As can be seen, the mean induction time decreases when the experimental shear rate

increases. The values of the induction times measured for the different shear rates as well as the mean values and SDs associated with these measurements are given in Table 5.5.

The analysis of variance revealed that there is a significant difference between the mean induction times obtained with the different experimental shear rates ( $F(3, 13) = 4.65$ ,  $p < 0.05$ ). The  $p$ -values of the Tukey's HSD multiple pairwise comparisons test performed on these mean induction times are given in Table 5.6. This test showed that the only significant difference between two mean induction times ( $p < 0.05$ ) is the difference between the mean induction times obtained with  $\dot{\gamma} = 50 \text{ s}^{-1}$  and  $\dot{\gamma} = 300 \text{ s}^{-1}$ . While the  $p$ -values of the Tukey's test associated with the other pairwise comparisons are above the significance threshold value, they all have relatively small values, apart from the  $p$ -value associated with the comparison between the mean induction times obtained for  $\dot{\gamma} = 100 \text{ s}^{-1}$  and  $\dot{\gamma} = 150 \text{ s}^{-1}$ . It can thus be reasonably assumed that, for the range of shear rates studied, the mean induction time decreases with an increase in the experimental shear rate. For example, the mean induction time obtained with  $\dot{\gamma} = 300 \text{ s}^{-1}$  was 69% lower than that obtained with  $\dot{\gamma} = 50 \text{ s}^{-1}$ .

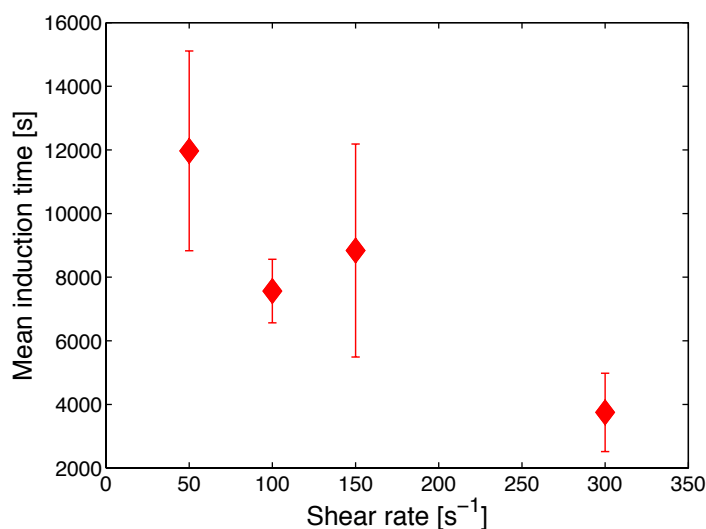


Figure 5.7 – Mean induction time ( $\pm$  SD) as a function of a constant shear rate applied to the liquid phase ( $T = 4^\circ\text{C}$  and  $P = 2 \text{ MPa}$ ).

Table 5.5 – Values of the measured induction times and their respective means and standard deviations as a function of the experimental shear rate

		Shear rate [ $s^{-1}$ ] ( $T = 4^{\circ}C$ and $P = 2$ MPa)			
		50	100	150	300
Induction time	Measured values [s]	10510		4800	
		7630	7760	13220	
		12186	6140	12330	2880
		13570	8470	6120	4620
		15950	7890	8700	
				7860	
	Mean value [s]	11969	7565	8838	3750
Standard deviation (SD) [s]		3139	999	3349	1230

Table 5.6 –  $p$ -values of the Tukey's HSD multiple pairwise comparisons test performed on the mean induction times obtained with the different experimental shear rates

Shear rate [ $s^{-1}$ ]	50	100	150	300
50		0.133	0.289	<b>0.017</b>
100	0.133		0.891	0.418
150	0.289	0.891		0.162
300	<b>0.017</b>	0.418	0.162	

The decrease in the mean induction time with the increase in the experimental shear rate shown in Figure 5.7 can potentially be attributed to the decrease in the three components of the induction time identified in eq. (5.2). Indeed, as shown in Table 5.1, an increase in the experimental shear rate is related to an increase in the mixing intensity, which in turn, as explained previously, is expected to decrease the values of these three components.

As explained previously, the overall mass transfer coefficient ( $k$ ) has been shown to increase sharply with an increase in the mixing intensity as long as the flow is a CCF and much less

sharply once the flow becomes a TVF. As shown in Table 5.1, the transition from a CCF to a TVF takes place at a mixing intensity corresponding to an experimental shear rate between  $100 \text{ s}^{-1}$  and  $150 \text{ s}^{-1}$ . Consequently, since  $t_{diss}$  is inversely proportional to  $k$ , if the decrease in  $t_{diss}$  was principally responsible for the observed decrease in the mean induction time, the decrease observed when the shear rate was increased from  $50 \text{ s}^{-1}$  to  $150 \text{ s}^{-1}$  should have been much larger than that observed when the shear rate was increased from  $150 \text{ s}^{-1}$  to  $300 \text{ s}^{-1}$ . As shown in Figure 5.7, this is clearly not the case here. Indeed, it can be seen that the decrease in the mean induction time with an increase in the experimental shear rate appears to be approximately linear and not affected by the transition in the flow regime that took place between  $100 \text{ s}^{-1}$  and  $150 \text{ s}^{-1}$ .

Consequently, the decrease in the mean induction time with an increase in the experimental shear rate shown in Figure 5.7 can reasonably be primarily attributed to a decrease in  $t_{nuc} + t_{growth}$ . Moreover, the fact that the extent of the decrease in the mean induction time with the increase in the experimental shear rate was not affected by the transition in the flow regime that took place between  $100 \text{ s}^{-1}$  and  $150 \text{ s}^{-1}$  suggests that the flow characteristic that mainly influences  $t_{nuc} + t_{growth}$  is the level of shear rate applied to the liquid phase.

Lastly, Table 5.5 shows that the induction times measured for the different experimental shear rates exhibit a high degree of variation relative to the mean induction times associated with these measurements. This indicates, as explained previously, that  $t_{nuc}$  is a non-negligible component of the induction times measured for the different experimental shear rates investigated.

#### 5.5.4 Effect of the duration of the application of a high shear rate on the induction time

Figure 5.8 shows the mean induction time ( $\pm$  SD) as a function of the duration of the application of a high shear rate ( $900 \text{ s}^{-1}$ ) to the liquid phase during the first moments of the hydrate formation experiment. This period is hereafter indicated as *HSRP* [s]. These experiments were performed at  $T = 1^\circ\text{C}$  and  $P = 2 \text{ MPa}$ . A constant shear rate of  $100 \text{ s}^{-1}$  was applied for  $t > \text{HSRP}$ . As can be seen, the mean induction times obtained with  $\text{HSRP} = 60 \text{ s}$  and  $300 \text{ s}$  are higher than the mean induction time obtained with  $\text{HSRP} = 0 \text{ s}$ , while those obtained with  $\text{HSRP} \geq 600 \text{ s}$  are smaller than that obtained with  $\text{HSRP} = 0 \text{ s}$ . As can also be seen, the mean induction times obtained with  $\text{HSRP} \geq 600 \text{ s}$  have almost the same value ( $\approx 1300 \text{ s}$ ), which thus appears to be a minimum value.



The values of the induction times obtained with the different values of *HSRP* as well as the means and SDs associated with these measurements are given in Table 5.7.

The analysis of variance revealed that there is a significant difference between the mean induction times obtained with the different *HSRPs* investigated ( $F(5, 18) = 7.15, p < 0.05$ ). The  $p$ -values of the Tukey's HSD multiple pairwise comparisons test performed on the mean induction times are given in Table 5.8. These  $p$ -values allow two distinct groups of mean induction times to be identified. The first group is composed of the mean induction times obtained with an *HSRP* of 0 s, 60 s, or 300 s. The second is composed of the mean induction times obtained with an *HSRP* of 600 s, 1200 s, or 1800 s. Two facts suggest that the two groups are distinct. First, Table 5.8 shows that there is no significant difference in the mean induction times in the two groups ( $p \gg 0.05$ ). Second, the  $p$ -values associated with the different pairwise comparisons between a mean induction time in the first group and a mean induction time in the second group are either lower than the significance threshold or relatively close to it. It can thus be reasonably concluded that there is a value of *HSRP* (between 300 s and 600 s), hereafter referred to as *HSRP\**, such that when  $HSRP > HSRP^*$ , the application of a high shear rate during the first moments of an experiment results in a decrease in the mean induction time to a fairly reproducible value of 1300 s, compared to when no high shear rate period is applied. This corresponds to a decrease of 66%. When  $HSRP < HSRP^*$ , the application of a high shear rate during the first moments of an experiment does not result in a decrease in the mean induction time, compared to when no high shear rate period is applied.

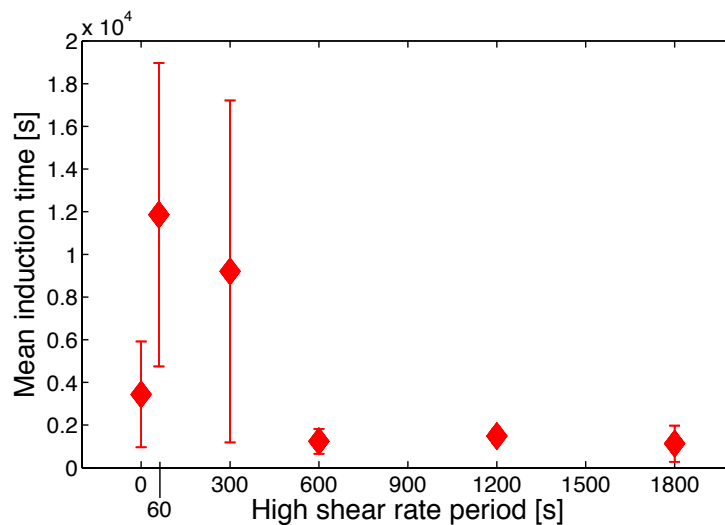


Figure 5.8 – Mean induction time ( $\pm$  SD) as a function of the duration of the application of a high shear rate ( $900 \text{ s}^{-1}$ ) to the liquid phase during the first moments of the hydrate formation experiment ( $T = 1^\circ\text{C}$ ,  $P = 2 \text{ MPa}$ , and  $\dot{\gamma} = 100 \text{ s}^{-1}$  after the *HSRP*).

Table 5.7 – Values of the measured induction times and their respective means and standard deviations as a function of the experimental high shear rate period (*HSRP*)

		High shear rate period duration [s] ( $T = 1^{\circ}\text{C}$ , $P = 2\text{ MPa}$ , and $\dot{\gamma} = 100\text{ s}^{-1}$ after the <i>HSRP</i> )					
		0	60	300	600	1200	1800
Induction time	Measured values [s]	1860					960
		1764				1500	2580
		7463	15540	2460	600	1500	420
		1470	16380	18060	1740	1080	660
		4621	3360	7080	1380	1860	1020
		5620					
	Mean value [s]	3800	11860	9200	1240	1485	1128
	Standard deviation (SD) [s]	2480	7114	8013	583	319	847

This observation can be explained by considering the effect that the application of a high shear rate during the first moments of an experiment is expected to have on the three components of the induction time identified in eq. (5.2).

Table 5.8 –  $p$ -values of the Tukey’s HSD multiple pairwise comparisons test performed on the mean induction times obtained with the different  $HSRPs$

High shear rate period [s]	0	60	300	600	1200	1800
0		0.389	0.743	0.262	0.534	<b>0.042</b>
60	0.389		0.994	<b>0.018</b>	<b>0.040</b>	<b>0.002</b>
300	0.743	0.994		0.054	0.118	<b>0.009</b>
600	0.262	<b>0.018</b>	0.054		0.987	0.994
1200	0.534	<b>0.040</b>	0.118	0.987		0.786
1800	<b>0.042</b>	<b>0.002</b>	<b>0.009</b>	0.994	0.786	

As shown in Table 5.1, at a shear rate ( $900 \text{ s}^{-1}$ ), the flow generated in the liquid phase is either an intense WVF or a turbulent flow. The application of a high shear rate of  $900 \text{ s}^{-1}$  during the first moments of the experiment would thus be expected to lead to a much higher  $k$  (on time average) and hence a much lower  $t_{diss}$  than that expected for a CCF generated when a constant shear rate of  $100 \text{ s}^{-1}$  is applied to the solution.

As explained in the “Expected effect of an increase in the mixing intensity on the induction time” section, and as suggested by the results presented in Figure 5.7, the application of a high shear rate ( $900 \text{ s}^{-1}$ ) to the liquid phase during the first moments of an experiment would also be expected to decrease  $t_{nucl} + t_{growth}$  compared to when a constant shear rate of  $100 \text{ s}^{-1}$  is applied to the solution.

It should be noted that if the high shear rate is applied during a shorter time than  $t_{diss}$ , the solution becomes supersaturated after the end of the application of the high shear rate. In this case, the momentary application of the high shear rate would probably have no significant effect on the nucleation and growth of hydrates. On the basis of the results of Table 5.8 and Figure 5.8, the existence of these two identified distinct groups of mean induction times could thus be explained by the following assumptions:

1.  $HSRP^*$  is close to but larger than the value of  $t_{diss}$  corresponding to the flow conditions generated by the application of the high shear rate, i.e., this  $t_{diss}$  has a value between 300 s and 600 s;

2. When  $HSRP < HSRP^*$  (and hence  $< t_{diss}$ ), the expected temporary effect that the high shear rate has on  $k$  does not result, through the reduction of  $t_{diss}$ , in an observable decrease in the mean induction time compared to the mean induction time obtained when a constant shear rate of  $100 \text{ s}^{-1}$  is used;
3. When  $HSRP > 600 \text{ s}$  (smallest tested value of  $HSRP$  such that  $HSRP > HSRP^*$ ), the positive effect of the high shear rate on the nucleation and growth of the hydrates has already fully manifested itself, resulting in a significant decrease in the induction time compared to when a constant shear rate of  $100 \text{ s}^{-1}$  is applied. The fact that this positive effect fully manifests itself is supported by the finding that the mean induction times for all the tested values of  $HSRP > HSRP^*$  are almost identical. It can therefore be further assumed that the time required for this effect to fully develop once a level of supersaturation has been achieved in the solution, i.e., after the  $t_{diss}$  corresponding to the flow conditions generated by the application of the high shear rate (which probably has a value between 300 s and 600 s, see assumption 1 here above), is between 0 (if  $t_{diss} = 600 \text{ s}$ ) and 300 s (if  $t_{diss} = 300 \text{ s}$ ).

## 5.6 Conclusion

A method to characterize the effect of the fluid shear rate on the induction time of gas hydrate formation was developed and applied to  $\text{CO}_2$ -THF hydrate formation.

The effect of the application of a constant shear rate (between 50 and  $300 \text{ s}^{-1}$ ) to the liquid phase from which the hydrates are formed on the induction time of gas hydrate formation was investigated. The experiments revealed that the mean induction time significantly decreases when the shear rate is increased. This decrease can be primarily attributed to a decrease in the sum of  $t_{nucl}$ , the time required for stable gas hydrate nuclei to be generated, and  $t_{growth}$ , the time required for their subsequent growth to a macroscopically detectable size. The marked variation of the induction times measured for the different shear rates relative to the mean induction times associated with these measurements indicated that  $t_{nucl}$  is a non-negligible component of the induction time.

The effect on the induction time of gas hydrate formation of applying a high shear rate ( $900 \text{ s}^{-1}$ ) of duration  $HSRP$  [s] to the liquid phase during the first moments of the hydrate formation

experiments followed by a sudden decrease to a moderate shear rate ( $100 \text{ s}^{-1}$ ) was analyzed. This method led to a significant decrease in the induction time compared to experiments performed using a constant shear rate of  $100 \text{ s}^{-1}$ . The decrease only manifested itself when  $HSRP > HSRP^*$ . In addition, the mean induction times observed when  $HSRP > HSRP^*$  were almost identical. This can be explained by the fact that a high shear rate ( $900 \text{ s}^{-1}$ ) can have a significant and fully developed enhancing effect on the nucleation and growth of hydrates when it is applied to a supersaturated solution for a period ranging from 0 to 5 min.

Our results showed that manipulating the shear rate conditions in the liquid phase in which the hydrates are formed is a convenient way to decrease the induction time of gas hydrate formation. This approach shows potential for use in procedures aimed at increasing the industrial practicability of hydrate-based applications.

### **Acknowledgments**

The financial support of the National Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC), the Federation Wallonia-Brussels (FW-B) and the FP7 Marie Curie MULTIFLOW Network (PITN-GA-2008-214919) is gratefully acknowledged.

## **CHAPITRE 6 DÉVELOPPEMENT D'UN PROCÉDÉ DE CRISTALLISATION EN MODE BATCH D'UNE SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE BASÉ SUR UN ENSEMENCEMENT À L'AIDE DE SEMENCES PRODUITES PAR GERMINATION PRIMAIRE SUIVI D'UNE CROISSANCE CONTRÔLÉE.**

### **Résumé**

La société pharmaceutique UCB a récemment développé un principe actif qu'elle souhaite solidifier et purifier à l'aide d'une opération de cristallisation en solution par refroidissement. Une étude approfondie, réalisée par UCB, a révélé que la conduite de cette opération de manière standard sans ensemencement est peu reproductible, qu'elle permet difficilement de générer exclusivement et directement la forme cristalline d'intérêt et qu'elle peut conduire, de manière peu prédictible, à une prise en masse de la solution cristallisante. Dans ce travail, un procédé de cristallisation en solution par refroidissement en mode batch robuste et reproductible, vis-à-vis de la forme cristalline produite et de la prévention de l'occurrence du phénomène de prise en masse, du principe actif considéré est développé. Ce procédé est basé sur la production de semences cristallines de la forme d'intérêt par germination primaire au sein d'un réacteur tubulaire, suivie d'une croissance de ces semences en milieu agité contrôlé en température.

### **6.1 Introduction**

La cristallisation en solution est une opération unitaire essentielle du génie chimique utilisée dans le processus de production d'une large gamme de substances allant des produits pharmaceutiques et de la chimie fine aux produits chimiques de commodité.<sup>[4]</sup> Fondamentalement, elle consiste à produire un solide cristallin à partir d'un composé dissous, généralement appelé « soluté », dans un solvant liquide. L'intérêt principal de cette opération réside dans le fait que séparation (par production de particules solides) et purification sont combinées en une seule étape présentant une haute efficacité et des coûts d'investissement et d'opération relativement faibles.<sup>[2, 3]</sup> De manière générale, les cristaux produits, outre leur pureté chimique, doivent également répondre à de strictes exigences quant à la distribution en taille et la forme cristalline (i.e. arrangement cristallin), deux caractéristiques critiques en termes de critère de qualité, qu'ils adoptent à la

l'issue de l'opération de cristallisation.<sup>[12]</sup> La distribution en taille des cristaux (DTC) affecte significativement le coût et l'efficacité des opérations situées en aval de l'opération de cristallisation (e.g., filtration, séchage, broyage, conditionnement). Idéalement, celle-ci doit être aussi étroite que possible et observée dans un intervalle de taille de cristaux proche d'une taille optimale déterminée de manière à rencontrer les contraintes liées à la suite du procédé.<sup>[1, 4]</sup> La faculté, appelée polymorphisme, qu'ont un très grand nombre de substances d'être capable d'exister à l'état solide sous plusieurs formes cristallines distinctes a une importance critique dans le développement d'un produit cristallisé. En effet, bien que la composition chimique soit la même, le changement de structure cristalline d'un matériau a pour conséquence inhérente le changement de certaines de ses propriétés physiques (densité, dureté, point de fusion, solubilité, etc.).<sup>[27]</sup> Ajoutons que la forme cristalline détermine également la morphologie des cristaux (plaque, aiguille, lamelle, grains, etc.) ce qui peut, comme pour la distribution en taille, avoir des conséquences sur la suite du procédé. Par exemple, les cristaux en forme d'aiguille ou de flocon sont notoirement difficiles à filtrer, sécher, manipuler et mettre en forme.<sup>[7]</sup>

De nos jours, dans plus de 90% de tous les produits pharmaceutiques, le principe actif (PA) et les excipients sont présents à l'état de solides cristallins.<sup>[2, 3]</sup> La cristallinité est bénéfique dans le sens où elle permet un meilleur rejet des impuretés durant la séparation du PA, confère différents avantages pour le procédé de fabrication et le stockage du médicament, comme de bonnes caractéristiques de manipulations (e.g. adhésion et coulabilité), et assure, dans la majorité des cas, une meilleure stabilité chimique et physique.<sup>[7]</sup> Dans l'industrie pharmaceutique, des considérations spécifiques existent quant à la DTC et à la forme cristalline adoptée par les cristaux à l'issue de l'opération de cristallisation. En plus de l'influence sur l'efficacité et le coût des opérations situées en aval de l'opération de cristallisation, la DTC des cristaux de PA produits peut également affecter leurs paramètres de formulation, comme leurs compressibilités et leurs tendances à la ségrégation, ce qui peut finalement nuire aux caractéristiques critiques du produit final, telles que l'uniformité du contenu et la solidité du comprimé dans lequel ils sont présents. La biodisponibilité d'un PA, i.e. la fraction de la dose administrée de ce PA qui atteint la circulation sanguine, peut aussi être influencée par sa DTC (e.g. les petites particules permettent une dissolution plus rapide du PA).<sup>[7]</sup> Les attributs clés de la forme cristalline d'un PA sont sa solubilité et sa stabilité vis-à-vis de sa transformation en une autre forme cristalline.<sup>[26]</sup> La solubilité définit principalement sa cinétique de dissolution et donc sa biodisponibilité, tandis que

sa stabilité est nécessaire pour éviter autant que possible sa transformation en, s'il en existe, une autre forme plus stable ayant des propriétés différentes.

On comprend dès lors que le contrôle strict de l'opération de cristallisation est d'une importance vitale pour l'industrie pharmaceutique. Ce contrôle permet de garantir l'obtention de la DTC et de la forme cristalline désirées, assurant ainsi des conditions adaptées aux étapes suivantes du procédé, la biodisponibilité optimale et la stabilité de la substance pharmaceutique. De plus, ce contrôle et la reproductibilité de la qualité du produit de lots en lots doivent généralement être démontrés pour rencontrer les exigences des organismes de régulation des pays dans lesquels le produit est mis sur le marché (e.g., la FDA pour les USA).

La méthode de cristallisation la plus répandue dans l'industrie pharmaceutique est indéniablement la cristallisation en solution par refroidissement opérée de manière discontinue (batch), généralement conduite au sein de cuves agitées multi-usages pouvant présenter différentes configurations d'agitateurs et de baffles.<sup>[4, 9]</sup> La cristallisation par refroidissement est relativement simple à mettre en œuvre et relativement économique comparée aux autres techniques classiques que sont la cristallisation par évaporation du solvant et par addition d'anti-solvants.<sup>[5]</sup> Les cuves agitées opérées en mode batch présentent différents avantages comme, par exemple, la simplicité de leur équipement qui offre une certaine flexibilité quant à leurs exploitations et leurs maintenances.<sup>[9]</sup>

Soit un couple soluté – solvant liquide formant une solution liquide donnée. Pour que le soluté cristallise au sein de la solution, à une température  $T$  donnée, il est essentiel que celle-ci ait atteint l'état de sursaturation. Cet état correspond à une situation de non-équilibre thermodynamique, où la concentration du soluté dans la solution,  $C$ , dépasse sa « solubilité »,  $C^*(T)$ . La solubilité d'un soluté dans un solvant est le nombre maximal de moles (ou la masse maximale) de soluté que l'on peut dissoudre dans une unité de volume (ou dans une unité de masse, ou dans une mole) de ce solvant. Lorsque la concentration en soluté dans la solution est égale à la solubilité, la solution est dite « saturée ». Lorsque cette concentration est supérieure à la valeur de la solubilité correspondante à la température de la solution, la solution est dite « sursaturée » et lorsqu'elle est inférieure à cette valeur, la solution est dite « sous-saturée ». L'écart de concentration d'une solution sursaturée par rapport à la valeur de la solubilité correspondante à la température de la solution est généralement appelé « degré de sursaturation ». La cristallisation en solution par



refroidissement est utilisée dans le cas où la solubilité du soluté augmente fortement avec la température. Traditionnellement, du fait de la simplicité de cette méthode, le point de départ de l'opération de cristallisation par refroidissement de type batch consiste à refroidir une solution sous-saturée chaude fortement concentrée jusqu'à ce qu'un degré de sursaturation suffisamment élevé y soit généré et que le phénomène de germination primaire y prenne place. Les germes créés par ce phénomène constituent des centres de cristallisation sur lesquels les molécules de soluté vont venir se déposer par le mécanisme de croissance, et ce, tant que la solution est sursaturée, i.e. présente une force motrice pour la cristallisation non nulle. Néanmoins, il est reconnu que les procédés de cristallisation en cuve agitée reposant sur l'induction de la germination primaire produisent des cristaux de qualité médiocre.<sup>[4, 14, 33]</sup> En effet, lors de ces opérations, du fait des très hauts niveaux de sursaturation typiquement atteints et de la période significative durant laquelle ils sont typiquement maintenus, une grande partie de la masse cristalline est créée via le phénomène de germination.<sup>[14]</sup> La masse cristallisante totale est ainsi distribuée sur un très grand nombre de sites de cristallisation et les cristaux obtenus à l'issue de ces procédés sont, dès lors, typiquement très petits, ce qui engendre des problèmes au niveau de leur filtration et de leur manipulation. De plus, la cristallisation à haute sursaturation a généralement un effet négatif sur la pureté des cristaux générés. En outre, étant donné la dépendance extrême de la fréquence avec laquelle prend place le phénomène de germination envers la température et la présence intrinsèque de gradients de température au sein des cuves agitées (notamment au niveau des parois par lesquelles s'opère le refroidissement), les cristaux produits par ces opérations présentent typiquement une DTC très étendue. Enfin, concernant le polymorphisme, la forme cristalline résultant de ces procédés est souvent la moins stable, c.à.d. celle dont l'occurrence est généralement non souhaitée.<sup>[33]</sup> Un autre inconvénient majeur des procédés de cristallisation en cuve agitée reposant sur l'induction de la germination primaire est qu'il est établi que leur contrôle est extrêmement difficile à assurer.<sup>[14, 33]</sup> En effet, les propriétés des cristaux que ces procédés produisent sont généralement sujettes à des variations importantes de lots en lots, voir à des variations extrêmes lors de leurs montées en échelle. Ces variations peuvent être attribuées au caractère fortement stochastique du phénomène de germination primaire, ainsi qu'à la forte sensibilité de ce phénomène envers différents paramètres opératoires dont la constance ne peut être garantie de lots en lots (comme la concentration en impuretés et la présence ou l'absence de particules étrangères), dont le maintien ne peut être assuré

simultanément d'une échelle à l'autre (comme la vitesse de refroidissement et la distribution spatiale de la température), ou dont l'ensemble des caractéristiques ne peut être reproduit d'une échelle à l'autre (comme les conditions d'écoulement).<sup>[14, 33, 34]</sup>

Le recours à une étape d'ensemencement de la solution est une stratégie communément utilisée pour améliorer le contrôle et la répétabilité des opérations de cristallisation par refroidissement de type batch.<sup>[14, 33]</sup> L'ensemencement consiste à introduire une quantité connue de cristaux, généralement appelés semences, de la forme cristalline d'intérêt et de taille, le plus souvent, calibrée dans une solution claire présentant un niveau de sursaturation donné. De manière générale, on privilégie un ensemencement à un niveau de sursaturation faible avec une relativement grande quantité de semences de petites tailles (de manière à augmenter la surface disponible pour la cristallisation, i.e. pour la consommation de la sursaturation), présentant un état de surface régulier, auquel on associe l'utilisation de taux de refroidissement (i.e. de génération de la sursaturation) faibles, le tout de manière à favoriser la croissance de ces semences en minimisant l'occurrence de tout phénomène de germination autre que secondaire (i.e. issus de l'attrition ou de la brisure des cristaux).<sup>[14, 33, 35]</sup> Cette stratégie permet, théoriquement, de garantir la production de cristaux de taille moyenne suffisamment élevée et présentant une DTC étroite. Aussi, elle diminue grandement la probabilité d'apparition de formes cristallines non désirées. Enfin, l'ensemencement augmente la répétabilité de l'opération de cristallisation en assurant le même point de départ de lots en lots. Néanmoins, l'élaboration d'une étape d'ensemencement efficace n'est pas simple et requiert, pour chaque application, une optimisation minutieuse tant au niveau de la procédure en elle même que des propriétés des semences utilisées. De plus, traditionnellement, la préparation des semences s'effectue à partir de cristaux issus de lots précédents et requiert typiquement une série d'étapes longues et coûteuses (e.g. broyage, classification et amélioration de l'état de surface par mise en suspension dans solution saturée), et s'accompagne souvent de lourdes procédures additionnelles relatives aux règles d'hygiène et de traçabilité en environnement industriel.<sup>[14, 36]</sup>

Ces dernières années, une nouvelle approche d'ensemencement des opérations de cristallisation opérées en cuves agitées en mode batch a fait l'objet d'un certain nombre d'études théoriques et expérimentales ayant mis en évidence son potentiel en tant que solution alternative permettant de s'affranchir des limitations de la méthode classique exposées ci-dessus. Cette approche consiste à ensemenecer la solution cristallisante avec une suspension de semences cristallines générées par

germination primaire dans un dispositif, annexe à la cuve agitée, au sein duquel cette germination peut être finement contrôlée. Les dispositifs utilisés permettent typiquement de générer un niveau donné de sursaturation, généralement élevé, de façon rapide et spatialement homogène. Cette approche vise à amorcer la cristallisation de manière reproductible avec un nombre initial de cristaux défini présentant une taille et une forme cristalline définies ainsi qu'un état de surface régulier.

Dans une étude réalisée par Méndez del Río et Rousseau<sup>[141]</sup>, un réacteur tubulaire est utilisé pour refroidir rapidement une solution concentrée de manière à y induire le phénomène de germination primaire. Les semences créées au sein de ce réacteur sont collectées dans une cuve agitée où elles croissent alors de manière contrôlée (par manipulation de la température). Cette étude met en évidence la capacité de cette méthodologie à produire des cristaux ayant une taille moyenne plus petite que celle de ceux obtenus par cristallisation en mode batch ainsi que la possibilité de générer, sous certaines conditions, des cristaux présentant une forme cristalline dont l'occurrence ne peut être observée en mode batch. Les réacteurs tubulaires ont pour avantages principaux de permettre la mise en œuvre de la cristallisation en solution dans un environnement dont les caractéristiques ayant une influence sur ce phénomène peuvent être contrôlées de manière rigoureuse et indépendante.<sup>[142, 143]</sup> Ainsi, les réacteurs tubulaires, du fait de leurs hauts rapports surface-sur-volume (en comparaison avec les cuves agitées), garantissent généralement des transferts de chaleur très rapides et permettent donc un contrôle temporel et spatial précis de la température des fluides transportés. De plus, ils fournissent des conditions d'écoulement relativement homogènes aisément modifiables et caractérisables. Enfin, ils présentent typiquement une distribution de temps de séjour étroite. Soulignons, néanmoins, que le risque d'incrustation des réacteurs tubulaires est considéré comme étant un problème opérationnel majeur relativement à leur utilisation comme cristalliseur.<sup>[144]</sup> En effet, ce phénomène, par lequel de la cristallisation incontrôlée prend place au niveau des parois internes du réacteur, empêche le bon fonctionnement du réacteur sur de longues périodes de temps étant donné qu'il affecte son taux de transfert de chaleur, augmente la résistance à l'écoulement et peut ultimement conduire à son obstruction complète.

Woo *et al.*<sup>[145]</sup> ont développé une approche théorique d'ensemencement des opérations de cristallisation en cuves agitées basée sur la combinaison d'un ensemencement en continu de la solution cristallisante par de très petites semences calibrées et d'un contrôle fin de la croissance

des cristaux générés. Ils montrent que cette méthode permet de contrôler finement l'allure de la DTC des cristaux produits. Cette méthode est développée pour une production de semences assurée par la technique de cristallisation par impact de jets mais s'applique à toute technique permettant de générer de petits cristaux calibrés de manière continue. De manière générale, l'utilisation de petits mélangeurs statiques de haute intensité constitue une méthode établie de production en continu de petits cristaux de DTC étroite.<sup>[14]</sup> Dans ce cadre, ces dispositifs visent à induire l'homogénéisation complète d'au moins deux courants de fluide (typiquement une solution et son anti-solvant<sup>[146, 147]</sup> ou deux solutions contenant chacun un réactif différent dont le mélange résulte sur de la précipitation<sup>[148, 149]</sup>) dont le mélange génère un très haut niveau de sursaturation, et ce, en un temps plus court que celui nécessaire à l'occurrence de la germination induite par ce niveau de sursaturation. Ainsi, en aval de ce type de mélangeur statique, la germination prend place avec un taux constant très important, étant donné les conditions de sursaturation homogènes et élevées générées. Les cristaux créés en sortie de tels dispositifs ont typiquement une taille moyenne très petite et une DTC tendant vers l'unimodalité. La méthode développée par Woo *et al.*<sup>[145]</sup> a été mise en œuvre expérimentalement par Ferguson *et al.*<sup>[150]</sup>, à l'aide d'un mélangeur de type Roughton (combinant une solution et son anti-solvant) et d'une cuve agitée contrôlée en température ainsi que par Jiang *et al.* (2012)<sup>[151]</sup>, à l'aide d'un mélangeur de type « Y » (combinant, de manière inédite, une solution chaude saturée et une solution froide saturée) et d'une cuve agitée contrôlée en concentration et en température.

L'étude de Jiang *et al.* (2012)<sup>[151]</sup>, mentionnée ci-dessus, révèle que la combinaison d'une solution chaude saturée et d'une solution froide saturée dans un mélangeur statique constitue une technique pratique de génération de semences cristallines de DTC étroite. Cette étude, ainsi qu'une analyse théorique de la technique qui y est mise en œuvre, réalisée peu après par Jiang *et al.* (2015)<sup>[152]</sup>, mettent en évidence que le bon fonctionnement de cette technique s'explique, premièrement, par le fait que le mélange à l'échelle moléculaire ne prend pas place de manière instantanée et, deuxièmement, par le fait que, pour les systèmes soluté/solvant typiquement mis en œuvre dans les opérations de cristallisation en solution, la vitesse d'homogénéisation de la concentration est petite comparativement à celle de la température. Ainsi, lorsque la solution chaude saturée entre en contact avec la solution froide saturée, dans le voisinage immédiat de leur zone de rencontre, la température de la solution saturée initialement chaude peut significativement diminuer avant que sa concentration ne soit réellement modifiée, ce qui peut

résulter en des niveaux de sursaturation locaux suffisamment élevés que pour engendrer la formation de cristaux par germination primaire.

La société UCB a récemment développé un nouveau PA. Pour des raisons de confidentialité industrielle, liées au fait que cette substance n'ait pas encore été mise sur le marché au moment de l'écriture de ce document, son nom et ses propriétés ne peuvent être mentionnés dans ce travail. De manière à solidifier et purifier ce PA, une étape de cristallisation par refroidissement dans de l'isopropyl acétate (IPAC) a été intégrée par UCB dans son processus de mise en forme. A l'état solide, ce PA possède deux formes cristallines connues, la forme I et la forme II. La forme I est la forme d'intérêt. Les cristaux de forme I se présentent sous l'aspect de prismes tétraonaux alors que ceux de forme II sont des aiguilles pouvant présenter des rapports d'aspect (longueur/largeur) très importants. Une étude approfondie réalisée par UCB a révélé que l'opération de cristallisation par refroidissement de ce PA sans ensemencement est peu reproductible et qu'il est difficile, par cette méthode, de générer exclusivement et directement la forme I. Cette étude a également montré que cette méthode pouvait conduire, de manière difficilement prédictible, à une prise en masse de la solution et que ce phénomène était dû à une formation massive de cristaux de forme II.

L'objectif de ce travail est de proposer un procédé de cristallisation en solution du PA mentionné ci-dessus robuste, reproductible et compatible avec une production industrielle. Le procédé examiné dans ce travail repose sur la production de semences cristallines de forme I par germination primaire au sein d'un réacteur tubulaire, suivie d'une croissance de ces semences en milieu agité contrôlé en température. Au sein du réacteur tubulaire utilisé dans ce travail, la germination primaire est induite par le refroidissement rapide d'un courant de solution chaude concentrée. Le refroidissement de ce courant de solution est assuré par sa mise en contact avec un courant de solvant froid, ainsi que par le contrôle de la température de la paroi du réacteur. Dans ce travail, la différence entre les vitesses d'homogénéisation de la température et de la concentration, évoquée ci-dessus, est mise à profit de deux manières différentes. Premièrement, comme mis en évidence par Jiang *et al.*<sup>[151]</sup>, cette différence résulte en la création de hauts niveaux sursaturation, favorables à la germination primaire, dans le voisinage immédiat de la zone de rencontre entre la solution concentrée chaude et le solvant froid. Deuxièmement, grâce à l'utilisation d'un système d'injection particulier, elle permet de générer un écoulement concentrique laminaire à co-courant au sein du réacteur, constitué en son centre d'une solution

sursaturée et en sa périphérie du solvant pur. De cette manière, la paroi interne du réacteur n'entre jamais en contact avec une solution au sein de laquelle la cristallisation peut prendre place et tout phénomène d'incrustation est ainsi évité.

Dans ce travail, un nombre limité de paramètres expérimentaux et de conditions expérimentales relatifs à la conduite du réacteur tubulaire et du système agité au sein duquel est mise en œuvre la croissance des semences produites sont examinés par rapport à leur effet sur le type de forme cristalline générée en sortie du réacteur tubulaire et l'occurrence du phénomène de prise en masse au sein du système agité. Ces paramètres sont, pour le réacteur tubulaire, la concentration de la solution concentrée et le débit de solvant pur et, pour le système agité, la concentration et la température initiales de la suspension collectée en sortie de réacteur tubulaire, le type de programme en température appliqué à cette suspension ainsi que le type d'agitation utilisée. Le but est ici d'identifier un ensemble de conditions expérimentales adéquates menant de manière reproductible, pour le réacteur tubulaire, à la génération de semences cristallines de forme I et, pour le système agité, à un accroissement de la masse des cristaux de forme I sans prise en masse. La conduite de ces deux systèmes pourrait ultérieurement être optimisée en partant de cet ensemble de conditions expérimentales adéquates relativement à d'autres propriétés importantes (e.g. nombre de semences générées par unité de temps, taille moyenne des semences, allure de la DTC des semences, DTC des cristaux produits à l'issue du procédé complet, rendements cristallins et temps total d'opération).

Enfin, ajoutons qu'une partie de ce travail est consacrée à la simulation des champs de vitesse, de température, de concentration et de sursaturation typiquement présents au sein du réacteur tubulaire au cours des expériences réalisées. Les conséquences attendues des caractéristiques de l'écoulement au sein du réacteur tubulaire sur la production des semences cristallines et leurs propriétés y sont également discutées.

## **6.2 Matériels et méthode**

### **6.2.1 Matériels**

Les expériences de cristallisation de ce travail ont été réalisées avec substance pharmaceutique active récemment développée par la société UCB. Cette substance est appelée « soluté » dans la suite de ce travail. Ce soluté a deux formes cristallines connues, la forme I et la forme II,

présentant une relation énantiotropique. Le soluté est fourni par UCB sous la forme d'une fine poudre blanchâtre de forme I. Le solvant utilisé dans ce travail est l'isopropyl acétate (IPAC, pureté > 98.0 mol%, Sigma-Aldrich). La Figure 6.1 donne les solubilités respectives des formes I et II dans ce solvant,  $C_I^*(T)$  et  $C_{II}^*(T)$  [mg de soluté/ml IPAC], en fonction de la température,  $T$  [°C]. La température de transition de ce système polymorphique est égale à environ 17°C. Les domaines de stabilité des formes I et II sont respectivement situés à des températures supérieures et inférieures à cette température de transition. Il peut être constaté que  $C_I^*(T)$  et  $C_{II}^*(T)$  sont relativement proches sur l'ensemble du domaine de température représenté. Cette propriété implique que, dans ce domaine de température, la différence de stabilité entre les deux formes cristallines n'est jamais très élevée et constitue donc une des causes probables du manque de reproductibilité, évoqué dans l'introduction de ce document, en termes de la forme cristalline obtenue à l'issue de l'opération de cristallisation du soluté.

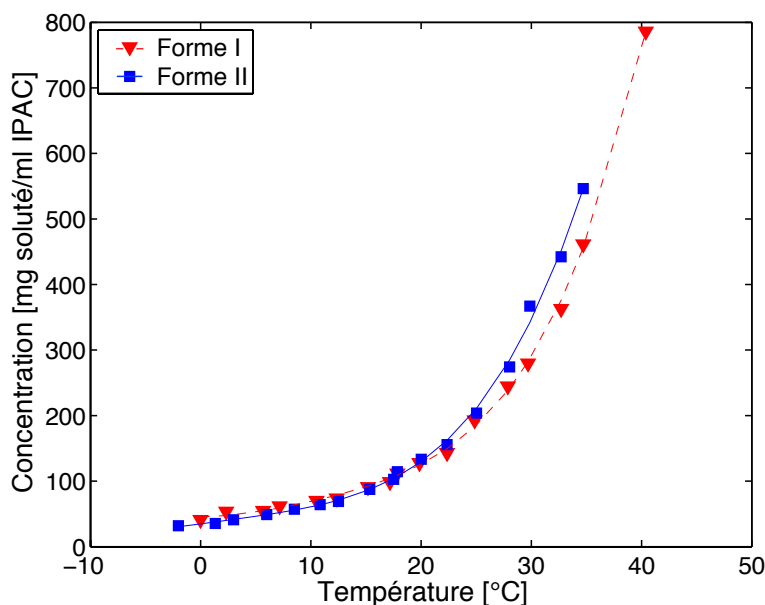


Figure 6.1 – Solubilité des formes I et II du soluté dans l'IPAC en fonction de la température. Les points correspondent à des valeurs déterminées expérimentalement (fournies par UCB) et les courbes à des régressions polynomiales du quatrième ordre construites sur base de ces valeurs.

## 6.2.2 Dispositif expérimental

Le dispositif expérimental exploité dans ce travail se compose d'un réacteur tubulaire alimentant un ballon agité contrôlé en température. Le réacteur tubulaire a pour but de produire un flux de semences cristallines de forme I et le ballon agité vise à permettre leurs croissances de manière contrôlées.

### 6.2.2.1 Production continue de semences cristallines à partir d'un réacteur tubulaire mettant en œuvre un écoulement concentrique laminaire à co-courant

Un schéma d'ensemble du dispositif expérimental utilisé dans ce travail pour générer un flux continu de semences cristallines est présenté à la Figure 6.2-a. En substance, il s'agit d'un réacteur tubulaire de petite taille (diamètre interne = 1 mm, longueur,  $L = 30$  cm) muni d'un système d'injection permettant d'y générer un écoulement concentrique laminaire à co-courant de deux fluides miscibles. Le principe de base de ce réacteur est de refroidir fortement et rapidement un courant de solution initialement sous-saturée chaude et fortement concentrée, afin d'y générer des niveaux de sursaturation importants et ainsi induire la production de semences cristallines par germination primaire. L'écoulement concentrique laminaire à co-courant est utilisé afin de confiner le courant de solution sursaturée ainsi obtenu au centre du réacteur à l'aide d'un courant de solvant pur. Cette configuration d'écoulement permet de circonscrire l'apparition de cristaux à la partie centrale de l'écoulement et d'ainsi prévenir tout phénomène d'incrustation de la paroi interne du réacteur, pouvant mener à l'obstruction complète de ce dernier. De cette manière, le bon fonctionnement de ce système est garanti pour de longues périodes de temps. Le refroidissement du courant de solution initialement sous-saturée est assuré par sa mise en contact avec le courant de solvant pur préalablement refroidi ainsi que par le contrôle de la température de la paroi du réacteur.

La partie principale du dispositif expérimental utilisé pour générer un flux continu de semences cristallines est détaillée schématiquement à la Figure 6.2-b. Elle consiste en un capillaire de verre (diamètre intérieur/extérieur 150  $\mu\text{m}$ /360  $\mu\text{m}$ , FS-115, Upchurch Scientific) inséré d'une dizaine de millimètres dans un tube de Perfluoroalkoxy (PFA) transparent (diamètre intérieur/extérieur 1 mm/1.58 mm, 1507L, Upchurch Scientific). Une jonction « T » (P-714, Upchurch Scientific),



équipée d'un manchon adaptateur adéquat (F-242, Upchurch Scientific), permet de maintenir le capillaire de verre au centre du tube de PFA et d'alimenter ces deux tubes en fluide de manière co-courante et indépendante. De la solution claire concentrée est injectée à l'entrée du capillaire de verre et du solvant pur est injecté à l'entrée du tube de PFA. Grâce à cet arrangement, les deux courants de fluides se rencontrent dans le tube de PFA, à la sortie du capillaire de verre, et un écoulement concentrique laminaire à co-courant, constitué en son centre de la solution concentrée et en périphérie du solvant pur est ainsi généré. Le caractère laminaire de l'écoulement produit est assuré par les petites dimensions de tubes utilisées ainsi que l'emploi de faibles débits de fluides (voir ci-dessous). La solution et le solvant sont injectés à l'aide de deux seringues (10 ml, 1010 TLL SYR, Hamilton). Les vitesses d'avance des pistons de ces seringues, déterminant les débits d'injection, sont contrôlées par deux pousses-seringues indépendants (non représentés, Nemesys, Cetoni GmbH). Des résistances chauffantes flexibles (standard polyimide heaters, Minco) connectées à une alimentation électrique variable de laboratoire (non représentée, 0-50V/0-5A, AL 852s, Alpha Elettronica) permettent de maintenir la seringue d'injection de la solution concentrée, ainsi que le tube la reliant au capillaire de verre, à une température supérieure à la température de solubilité correspondante à la concentration en soluté de cette solution, et ce, afin de prévenir toute cristallisation en amont du réacteur. Ce système permet de maintenir la solution concentrée à une température comprise entre la température ambiante (25°C) et 80°C. Le solvant pur peut être refroidi avant son injection dans le réacteur grâce à une plaque froide (CP10G15, Lytron) sur laquelle est compressée une spirale formée par le tube en PFA reliant la seringue qui contient ce solvant avec le réacteur. La plaque froide est refroidie par un cryothermostat (non représenté, CC-505, Huber) faisant circuler un fluide de refroidissement (éthylène glycol/eau, 50/50 V/V) dans le tube qui la traverse. Ce système permet de refroidir le solvant jusqu'à une température de 5°C. Deux thermocouples ( $\pm 1$  °C/type-K, TJ36-CASS-010G-12, Omega), reliés à des afficheurs de températures (non représentés, 3900KNER, Digitron), sont respectivement utilisés pour mesurer la température de la solution concentrée et du solvant pur juste avant leurs injections dans le réacteur. La paroi extérieure du réacteur est à température ambiante (25°C).

Les caractéristiques de l'écoulement produit au sein du réacteur tubulaire et la manière dont celles-ci sont exploitées pour générer un flux de semences cristallines par germination primaire sont examinées en détails dans la section suivante.

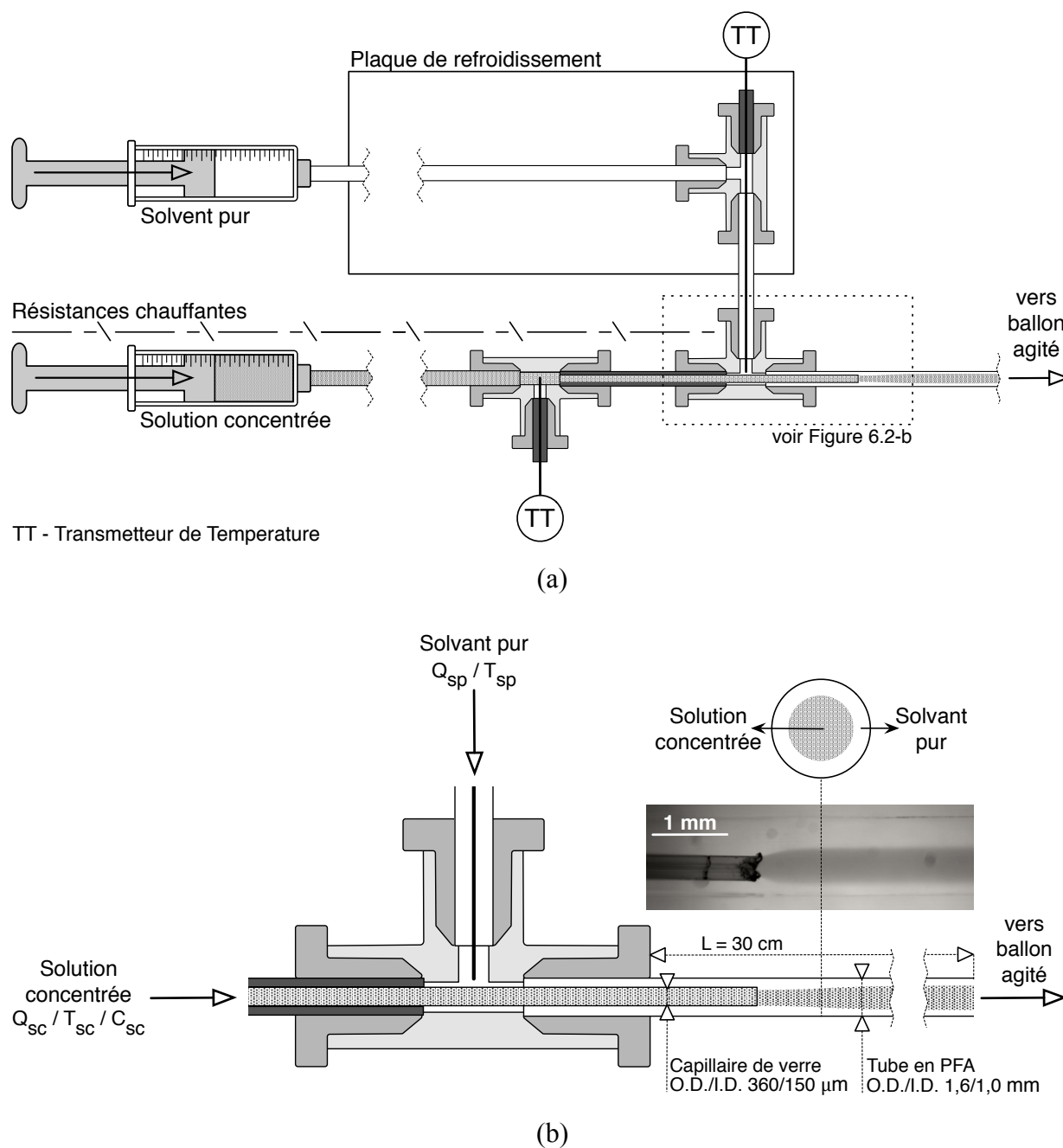


Figure 6.2 – Dispositif expérimental utilisé pour générer un flux continu de semences cristallines. (a) Schéma d'ensemble. (b) Détail de la zone d'injection : schéma et photographie de la zone située à la sortie du capillaire de verre (obtenue pour solution concentrée additionnée de colorant afin d'améliorer la distinction des deux parties de l'écoulement concentrique).

### 6.2.2.2 Croissance des semences cristallines en milieu agité et contrôlé en température

Un schéma d'ensemble du dispositif expérimental utilisé dans ce travail pour faire croître de manière contrôlée les semences cristallines générées à l'aide du réacteur tubulaire décrit dans le point précédent est présenté à la Figure 6.3.

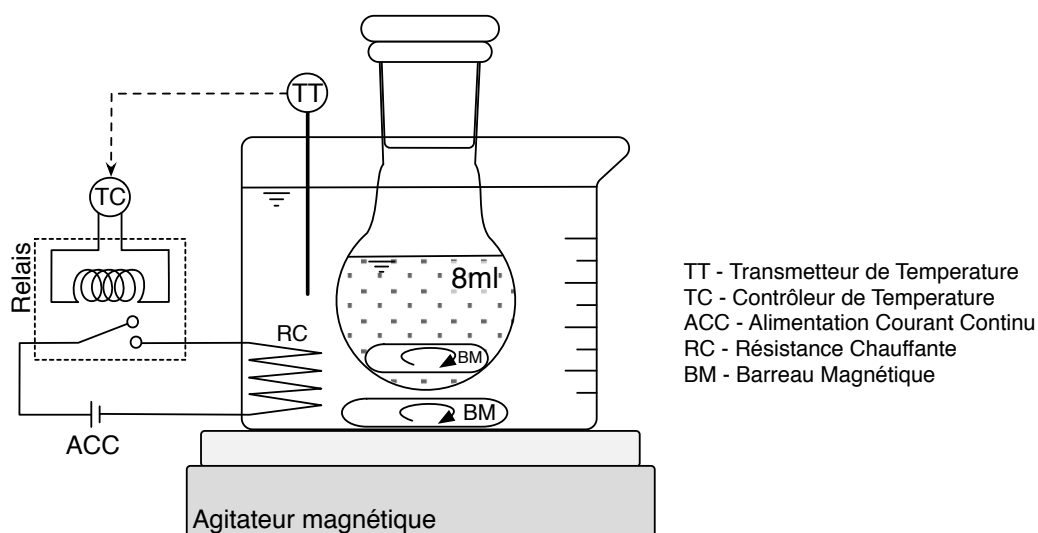


Figure 6.3 – Schéma d'ensemble du dispositif expérimental utilisé pour faire croître de manière contrôlée les semences cristallines générées à l'aide du réacteur tubulaire.

Ce dispositif consiste en un ballon en verre à fond rond de 10 ml pouvant être agité manuellement ou à l'aide d'un barreau magnétique. Ce ballon est placé dans un bain d'eau contrôlé en température (bécher, 100 ml). Le bain est agité par un barreau magnétique. Un agitateur magnétique (KMO 2 basic, IKA) est utilisé pour entraîner le barreau magnétique du ballon (quand celui-ci est utilisé) et celui du bain. Le contrôle de la température du bain est assuré par une boucle de contrôle constituée d'un contrôleur PID de température (CT16A, Minco), d'une thermistance ( $\pm 1^\circ\text{C}/\text{Pt}100$ , S665PDZ36, Minco) placée dans l'eau du bain et d'une résistance chauffante flexible (standard polyimide heater, Minco) entourant la paroi extérieur du bain et connectée à une alimentation électrique variable de laboratoire (0-50V/0-5A, AL 852s, Alpha Elettronica). Ce système permet de contrôler la température du bain entre la température ambiante ( $25^\circ\text{C}$ ) et  $70^\circ\text{C}$ . Pour diminuer la température du bain, à partir d'une situation où celle-ci est supérieure à la température ambiante ( $25^\circ\text{C}$ ), la température de consigne du contrôleur en température est premièrement réglée à la température souhaitée. Ensuite, une petite quantité

d'eau est manuellement retirée du bain et remplacée par de l'eau à température ambiante (25°C) de manière à faire baisser la température du bain. Cette opération est répétée jusqu'à ce que la température souhaitée soit atteinte. Le maintien de la température du bain à cette nouvelle température est alors assuré par le contrôleur en température. Cette méthodologie permet de refroidir le ballon avec une large gamme de taux de refroidissement.

### 6.2.3 Procédure expérimentale

Chaque expérience commence par la préparation de la solution destinée à être injectée au niveau du capillaire de verre. La concentration de cette solution,  $C_{sc}$  [mg soluté/ml IPAC], est choisie de manière à ce que cette solution soit hautement sursaturée à la température de la paroi du réacteur,  $T_{paroi}$  [°C], i.e. ici à la température ambiante (25°C). Une certaine masse de soluté est dissoute dans un certain volume d'IPAC de manière à atteindre la concentration souhaitée. Cette dissolution est réalisée à une température supérieure d'une trentaine de degrés Celsius par rapport à la température de solubilité correspondante à  $C_{sc}$ , i.e., pour les différentes  $C_{sc}$  employées dans ce travail, à environ 70°C. De manière à garantir une dissolution complète du soluté dans l'IPAC, la solution est maintenue à cette température pour une durée minimum d'une heure en étant régulièrement agitée manuellement. La solution est ensuite chargée dans la seringue d'injection et le voltage aux bornes des résistances chauffantes du système d'injection est réglé de manière à garantir une température d'injection de la solution,  $T_{sc}$  [°C], choisie supérieure à la température de solubilité correspondante à  $C_{sc}$ . Une quinzaine de minutes est alors laissée à la solution pour s'équilibrer en température avec la seringue d'injection. Dans le même temps, la seringue d'injection du solvant est remplie d'IPAC pur et le cryothermostat alimentant la plaque froide en fluide de refroidissement est réglé de manière à garantir une température d'injection du solvant pur,  $T_{sp}$ , choisie inférieure à  $T_{paroi}$ . La solution concentrée et le solvant pur sont ensuite respectivement injectés dans le réacteur à des débits  $Q_{sc}$  [μl/s] et  $Q_{sp}$  [μl/s] donnés, ce qui correspond au temps zéro de l'expérience. Ces débits sont limités de manière à ce que l'écoulement obtenu au sein du réacteur tubulaire reste laminaire. L'injection de fluides à l'entrée du réacteur tubulaire est arrêtée après qu'un volume de solution,  $V$  [ml], d'environ 8 ml ait été collecté à sa sortie à l'aide du ballon de verre. Avec les différents  $Q_{sc}$  et  $Q_{sp}$  utilisés dans ce travail, la période de remplissage du ballon est comprise entre 177 et 222 s. Durant cette période, le ballon est maintenu à une température donnée,  $T_{b-init}$  [°C], et est légèrement agité

manuellement.  $T_{b-init}$  est choisi de manière à ce que la concentration de la solution obtenue suite au mélange complet du courant de solution concentrée et du courant de solvant pur dans le ballon soit sursaturée. Une fois la période de remplissage terminée, la solution récupérée est soumise à la suite du programme en température en étant agitée manuellement par intermittence ou à l'aide d'un barreau magnétique de façon continue. Lorsqu'un barreau magnétique est utilisé pour agiter le contenu du ballon, l'agitateur magnétique est réglé à une vitesse de rotation d'environ 250 rpm. Au cours du programme en température, des photographies numériques de l'état de la suspension dans le ballon sont prises à intervalles réguliers ou lorsqu'un évènement notable se produit. Les expériences sont arrêtées à la fin du programme en température ou si une prise en masse est observée dans le ballon. Les cristaux éventuellement présents dans la solution sont alors filtrés à l'aide d'un entonnoir Büchner et d'un papier filtre (grade 41, Whatman) et sont ensuite séchés à une température de 40°C durant environ 12h. Les cristaux ainsi obtenus sont caractérisés (taille, morphologie et type de forme cristalline) à l'aide d'un microscope optique (Eclipse FN1, Nikon) équipé d'une caméra numérique (Zyla, Andor) contrôlée par le logiciel NIS-Elements AR (Nikon).

#### 6.2.4 Plan expérimental

Le Tableau 6.1 donne la valeur des constantes et paramètres expérimentaux utilisés au cours des expériences de production d'un flux continu de semences cristallines à l'aide du réacteur tubulaire décrit ci-dessus. Ce tableau donne également la valeur du nombre de Reynolds,  $Re = 2\bar{v}R / \nu$  (où  $\bar{v} = (Q_{sc} + Q_{sp}) / (\pi R^2)$  [m/s] est la vitesse moyenne de l'écoulement dans le réacteur tubulaire,  $R$  [m] est le rayon interne du réacteur tubulaire et  $\nu$  [m<sup>2</sup>/s] est la viscosité cinématique de l'IPAC à 25°C), correspondante à chacune de ces conditions expérimentales. Deux paramètres sont étudiés :  $C_{sc}$  et  $Q_{sp}$ . L'effet attendu de ces paramètres sur le taux de production et la nature des semences cristallines produites est discuté dans la section suivante. L'effet attendu des paramètres non-étudiés dans ce travail, i.e.  $T_{sc}$ ,  $T_{sp}$ ,  $Q_{sc}$ ,  $T_{paroi}$  et  $L$ , y est également discuté.

Tableau 6.1 – Valeurs des constantes et paramètres expérimentaux utilisés pour la conduite du réacteur tubulaire.

Conditions expérimentales	$C_{sc}$ [mg soluté/ml IPAC]	$T_{sc}$ [°C]	$T_{sp}$ [°C]	$Q_{sc}$ [μl/s]	$Q_{sp}$ [μl/s]	Re	$T_{paroi}$ [°C]	$L$ [m]
1					15	87.7		
2	600	60	10	30	10	77.9	25	0.3
3					6	70.2		
4	800	60	10	30	10	77.9	25	0.3

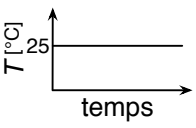
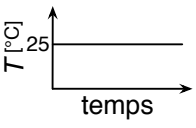
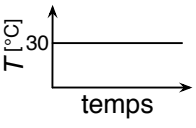
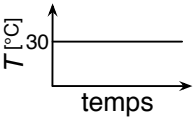
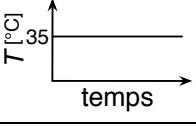
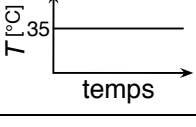
Le Tableau 6.2 donne la valeur des constantes et paramètres expérimentaux utilisés au cours des expériences pour la mise en croissance des semences cristallines dans le ballon agité contrôlé en température décrit ci-dessus. La première colonne de ce tableau donne les numéros d'identification respectivement assignés à ces différentes expériences. La deuxième colonne de ce tableau spécifie les conditions expérimentales utilisées pour la production des semences cristallines impliquées dans chacune de ces expériences. La troisième colonne donne la concentration initiale de la solution au sein de laquelle les semences cristallines sont amenées à croître dans le ballon,  $C_{b-init}$  [mg soluté/ml IPAC], i.e. la concentration de la solution obtenue suite au mélange complet du courant de solution concentrée et du courant de solvant pur dans le ballon. Si on fait l'hypothèse que la masse totale des semences cristallines générée à la sortie du réacteur tubulaire est négligeable par rapport à celle du soluté encore en solution,  $C_{b-init}$  est donnée par l'équation suivante :

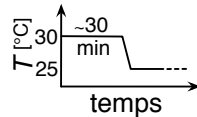
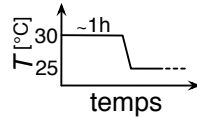
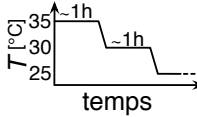
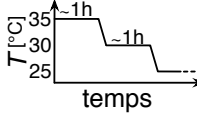
$$C_{b-init} = \frac{C_{sc} Q_{sc}}{Q_{sc} + Q_{sp}}. \quad (6.1)$$

La sixième colonne de ce tableau donne une représentation schématique du programme en température appliqué à la solution lors de ces expériences. 4 paramètres sont étudiés :  $C_{b-init}$ ,  $T_{b-init}$ , le type de programme en température et le type d'agitation appliqués à la solution. Deux types de programme en température sont appliqués à la solution. Le premier programme en température consiste à maintenir la température de la solution à  $T_{b-init}$  jusqu'à ce que l'état de la suspension n'évolue plus. Le second programme en température consiste tout d'abord à maintenir la température de la solution à  $T_{b-init}$  durant une période donnée,  $t_{plateau}$  [min]. Dans un deuxième temps, ce programme consiste, une fois  $t_{plateau}$  écoulé, à rapidement diminuer la température de la

solution d'une valeur donnée,  $\Delta T_{refr}$  [°C], et à ensuite maintenir la solution à la température obtenue durant  $t_{plateau}$ . Cette étape est réitérée jusqu'à ce que la température de la solution soit égale à la température ambiante (25°C). La solution est alors maintenue à température ambiante (25°C) jusqu'à ce que l'état de la suspension n'évolue plus. Dans ce travail,  $\Delta T_{refr} = -5^\circ\text{C}$  et  $t_{plateau} = 30$  min ou 60 min. Au cours d'une expérience donnée,  $t_{plateau}$  a toujours la même valeur. Le point de départ de l'application d'un programme en température donné coïncide avec le temps zéro de l'expérience, i.e. avec le début de la période de remplissage du ballon de verre.

Tableau 6.2 – Valeurs des constantes et paramètres expérimentaux utilisés pour la conduite du ballon agité contrôlé en température.

Exp. #	Cond. exp. réacteur tub. (voir col. 1 Tabl. 2.1)	$C_{b-init}$ [mg soluté/ml IPAC]	$T_{b-init}$ [°C]	$V$ [ml]	Programme en température	Agitation
1	1	400	25	8		barreau magnétique
2	2	450				
3	3	500				
4	4	600				
5	1	400	25	8		manuelle
6	2	450				
7	3	500				
8	4	600				
9	1	400	30	8		barreau magnétique
10	2	450				
11	3	500				
12	4	600				
13	1	400	30	8		manuelle
14	2	450				
15	3	500				
16	4	600				
17	3	500	35	8		barreau magnétique
18	4	600				
19	3	500	35	8		manuelle
20	4	600				

Exp. #	Cond. exp. réacteur tub. (voir col. 1 Tabl. 2.1)	$C_{b-init}$ [mg soluté/ml IPAC]	$T_{b-init}$ [°C]	$V$ [ml]	Programme en température	Agitation
21 22	1 2	400 450	30	8	 $\Delta T_{refr} = -5^{\circ}\text{C} / t_{plateau} = 30 \text{ min}$	barreau magnétique
23 24	1 2	400 450	30	8	 $\Delta T_{refr} = -5^{\circ}\text{C} / t_{plateau} = 60 \text{ min}$	barreau magnétique
25	3	500	35	8	 $\Delta T_{refr} = -5^{\circ}\text{C} / t_{plateau} = 60 \text{ min}$	barreau magnétique
26	4	600	35	8	 $\Delta T_{refr} = -5^{\circ}\text{C} / t_{plateau} = 60 \text{ min}$	barreau magnétique

Ajoutons que des expériences additionnelles, non reprises dans le Tableau 6.2, ont été effectuées afin de caractériser les cristaux éventuellement présents dans la solution à la fin de la période de remplissage du ballon, i.e. peu de temps après sa sortie du réacteur tubulaire. Ces expériences sont réalisées avec le même protocole et les mêmes paramètres que les expériences du Tableau 6.2 sauf que pour ces expériences additionnelles la solution est rapidement filtrée une fois que la période de remplissage du ballon est achevée.



### 6.3 Simulation numérique de l'écoulement typiquement produit au sein du réacteur tubulaire

Le logiciel COMSOL Multiphysics (version 5.0, COMSOL ltd.) est utilisé afin de réaliser une détermination, par simulation numérique, des champs de vitesse, de température, de concentration et de sursaturation relative au sein de l'écoulement produit dans le réacteur tubulaire au cours d'une expérience typique (conditions expérimentales #2, Tableau 6.1). COMSOL est un code commercial qui utilise la méthode des éléments finis pour résoudre des systèmes d'équations différentiels aux dérivées partielles. Il intègre une série de modules préétablis dédiés à la résolution d'équations décrivant différents phénomènes physiques. Il intègre également des outils avancés de post-traitement et de visualisation des résultats de simulation.

#### 6.3.1 Définition du problème

##### *Domaine computationnel*

La simulation des caractéristiques de l'écoulement est réalisée pour la zone de rencontre entre les courants de solution concentrée et de solvant pur, i.e. celle située à la sortie du capillaire de verre dans le tube de PFA (voir Figure 6.2). La Figure 6.4 donne un schéma du domaine computationnel reprenant ses dimensions et identifiant ses frontières. Seuls les onze premiers millimètres du réacteur sont simulés. Cette longueur s'est, à posteriori (voir ci-dessous), révélée suffisante pour caractériser les propriétés de l'écoulement spécifiques à la zone d'entrée du réacteur et pour être à même de capturer la tendance de leurs évolutions dans le reste du réacteur. En tirant profit de la symétrie axiale du réacteur, l'analyse des propriétés de l'écoulement est réduite à un problème axisymétrique à deux dimensions.

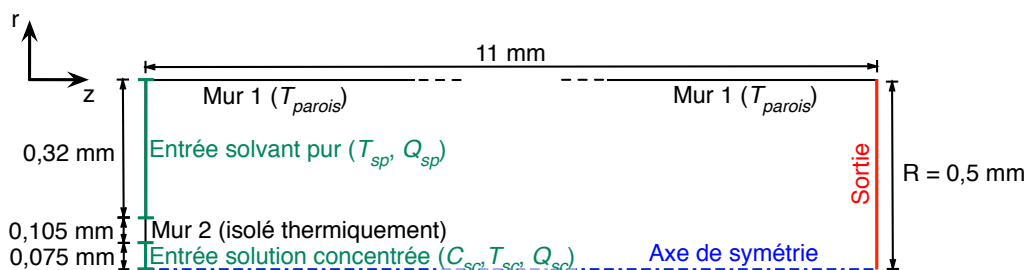


Figure 6.4 – Schéma du domaine computationnel utilisé pour la simulation numérique de l'écoulement dans le réacteur tubulaire.

### *Hypothèses de simulation*

La simulation est réalisée en adoptant les hypothèses suivantes :

1. Les fluides s'écoulant dans le réacteur sont newtoniens et incompressibles.
2. Les propriétés physiques de la solution et du solvant (viscosité cinématique,  $\nu$  [ $\text{m}^2/\text{s}$ ], densité,  $\rho$  [ $\text{kg}/\text{m}^3$ ], capacité calorifique massique,  $c_p$  [ $\text{kJ}/\text{kg K}$ ], et conductivité thermique,  $k$  [ $\text{W}/\text{m K}$ ]) sont identiques et constantes (i.e. indépendante de la concentration et de la température). Les valeurs de ces propriétés sont prises comme étant égales à celles de l'IPAC à  $25^\circ\text{C}$  (voir Tableau 6.3)
3. Le coefficient de diffusion massique du soluté dans l'IPAC est constant et sa valeur est donnée par  $1 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$  (estimé à partir de la loi de Stokes-Einstein pour la diffusion en solution).
4. La paroi interne du réacteur tubulaire est à une température constante de  $25^\circ\text{C}$ .

En réalité, concernant l'hypothèse 2, avec les  $C_{sc}$  utilisées dans ce travail, la densité de la solution, ainsi que sa viscosité, sont sensiblement plus élevées que celle de l'IPAC pur. De plus, concernant l'hypothèse 4, étant donné que dans ce travail la paroi externe du réacteur tubulaire est exposée à l'air ambiant (bon isolant thermique), on peut s'attendre à ce que la température de la paroi interne du réacteur soit, sur une certaine longueur après le point d'injection, légèrement différente de la température ambiante ( $25^\circ\text{C}$ ). Ainsi, cette simulation n'a pas pour objectif de produire une caractérisation quantitative rigoureuse de l'écoulement généré dans le réacteur tubulaire mais plutôt d'en permettre une description qualitative raisonnablement proche de la réalité.

Le Tableau 6.3 donne la valeur des variables physiques utilisées dans cette simulation (correspondant aux conditions expérimentales #2, Tableau 6.1).

Tableau 6.3 – Valeurs des variables physiques utilisés pour la simulation numérique de l'écoulement dans le réacteur tubulaire.

$C_{sc}$ [mg soluté/ml IPAC]	$T_{sc}$ [°C]	$T_{sp}$ [°C]	$Q_{sc}$ [μl/s]	$Q_{sp}$ [μl/s]	$T_{paroi}$ [°C]
600	60	10	30	10	25
Propriétés Physiques			Valeurs (IPAC 25°C)		
Viscosité cinématique solvant/solution, $\nu$ [m <sup>2</sup> /s]			$6.53 \times 10^{-7}$ [[153]]		
Densité solvant/solution, $\rho$ [kg/m <sup>3</sup> ]			872		
Capacité calorifique solvant/solution, $c_p$ [J/kg K]			1921.7 [[154]]		
Conductivité thermique solvant/solution, $k$ [W/m K]			0.13 [[155]]		
Diffusivité thermique, $\alpha = k/\rho c_p$ [m <sup>2</sup> /s]			$7.9 \times 10^{-8}$		
Coefficient de diffusion massique du soluté dans le solvant, $D$ [m <sup>2</sup> /s]			$1 \times 10^{-9}$		
Solubilité de la forme I dans le solvant, $C_i^*(T)$ [mg soluté/ml IPAC], à la température $T$ [°C]			$C_i^*(T) = 4.974 \times 10^{-4} T^4 - 1.675 \times 10^{-2} T^3 + 3.065 \times 10^{-1} T^2 + 6.038 \times 10^{-1} T + 44.846$		

### Équations

En tenant compte des hypothèses énoncées dans le point précédents, les caractéristiques de l'écoulement dans la section du réacteur tubulaire présentée à la Figure 6.4 sont analysées en résolvant, dans le repère fixe (r, z), la version axisymétrique à deux dimensions des équations de continuité, de Navier-Stokes (transfert de quantité de mouvement), de transfert de matière et de transfert d'énergie, à l'état stationnaire:

$$\nabla \cdot \mathbf{v} = 0, \quad (6.2)$$

$$\rho(\mathbf{v} \cdot \nabla) \mathbf{v} = -\nabla p - \nabla \cdot \boldsymbol{\tau} = -\nabla p + \mu \nabla \cdot \nabla \mathbf{v}, \quad (6.3)$$

$$\mathbf{v} \cdot \nabla C = D \nabla \cdot \nabla C, \quad (6.4)$$

$$\mathbf{v} \cdot \nabla T = \alpha \nabla \cdot \nabla T, \quad (6.5)$$

où  $\nabla$  [1/m] est l'opérateur nabla,  $\mathbf{v}$  [m/s] est le vecteur vitesse,  $p$  [Pa] est la pression du fluide,

$\boldsymbol{\tau} = -\mu(\nabla \mathbf{v} + (\nabla \mathbf{v})^T)$  [Pa] est le tenseur des contraintes visqueuses,  $\mu = \rho \nu$  [Pa·s] est la viscosité

dynamique du fluide,  $C$  [mol soluté/m<sup>3</sup>] est la concentration en soluté,  $D$  [m<sup>2</sup>/s] est le coefficient

de diffusion massique du soluté dans le fluide,  $T$  [K] est la température du fluide et  $\alpha = k / \rho c_p$  [m<sup>2</sup>/s] est la diffusivité thermique du fluide.

### Conditions limites

Le Tableau 6.4 spécifie les conditions limites pour les transferts de quantité de mouvement, de matière et d'énergie relatives aux frontières identifiées à la Figure 6.4.

Tableau 6.4 – Conditions limites pour les transferts de quantité de mouvement, de matière et d'énergie relatives aux frontières identifiées à la Figure 6.4.

Frontières	Conditions limites pour le transfert de quantité de mouvement	Conditions limites pour le transfert de matière	Conditions limites pour le transfert d'énergie
Mur 1	$\mathbf{v} = (0,0)$	$\partial C / \partial r = 0$	$T = T_{\text{parois}}$
Mur 2	$\mathbf{v} = (0,0)$	$\partial C / \partial z = 0$	$\partial T / \partial z = 0$
Entrée solvant pur	Débit d'entrée = $Q_{sp}$	$C = 0$	$T = T_{sp}$
Entrée solution concentrée	Débit d'entrée = $Q_{sc}$	$C = C_{sc}$	$T = T_{sc}$
Axe de symétrie	$\partial \mathbf{v} / \partial r = 0$	$\partial C / \partial r = 0$	$\partial T / \partial r = 0$
Sortie	$p = 0$	$\partial C / \partial z = 0$	$\partial T / \partial z = 0$

### Procédure numérique

COMSOL utilisant les éléments finis, un maillage du domaine computationnel doit être défini. Les équations (6.2) à (6.5) sont discrétisées en utilisant des éléments quadratiques lagrangiens. Pour créer le maillage, le générateur de maillage automatique intégré à COMSOL est utilisé. Les options « type de séquence : maillage contrôlé par la physique » et « taille des éléments : extrêmement fins » sont sélectionnées. Le maillage résultant consiste en 604565 éléments. La taille minimale de ses éléments est de 3.3  $\mu\text{m}$ . Il a été vérifié qu'un raffinement de ce maillage n'avait pas d'influence sur les résultats de la simulation.

Le problème défini ci-dessus (domaine computationnel, équations et conditions limites) est résolu à l'aide du solveur direct UMFPACK.

### 6.3.2 Résultats de la simulation : champs de vitesse, de température et de concentration

La Figure 6.5 présente les champs de la norme de la vitesse, de température,  $T$  [°C], et de concentration en soluté,  $C$  [mg soluté/ml IPAC], à la sortie du capillaire de verre obtenus pour la simulation décrite ci-dessus, ainsi que l'image miroir de ces résultats par rapport à l'axe de symétrie. La Figure 6.6 donne la valeur de ces grandeurs en fonction de la coordonnée radiale,  $r$  [mm], sur une droite  $z = i$  mm, pour différentes valeurs de  $i$  ( $z$  [mm] étant la distance par rapport à la sortie du capillaire de verre).

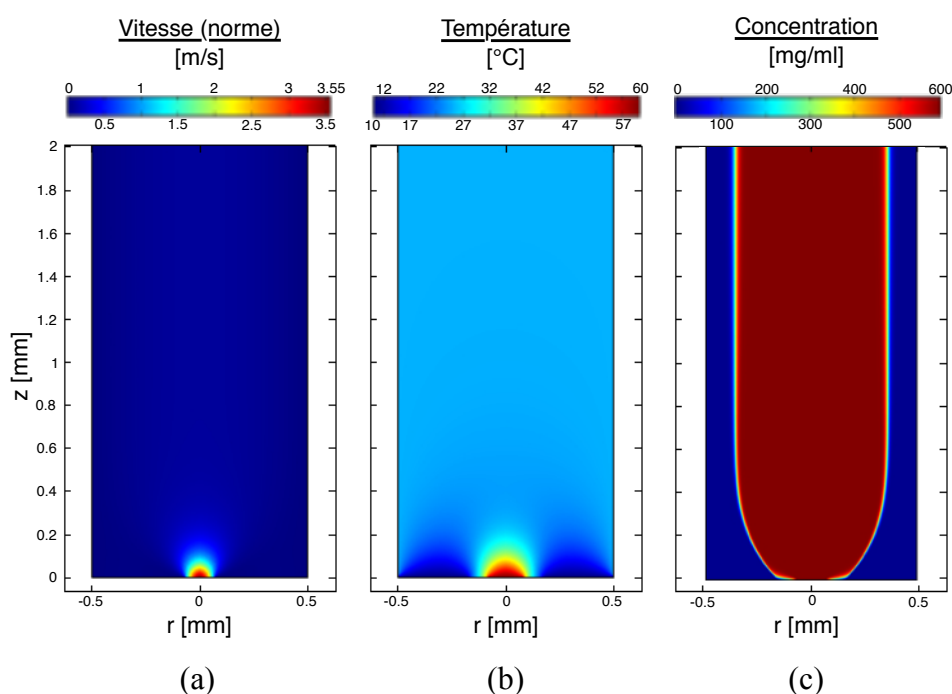


Figure 6.5 – Champs de la norme de la vitesse (a), de température (b) et de concentration en soluté (c) à la sortie du capillaire de verre obtenus à l'aide de la simulation numérique de l'écoulement au sein du réacteur tubulaire lors d'une expérience typique (conditions expérimentales #2, Tableau 6.1).

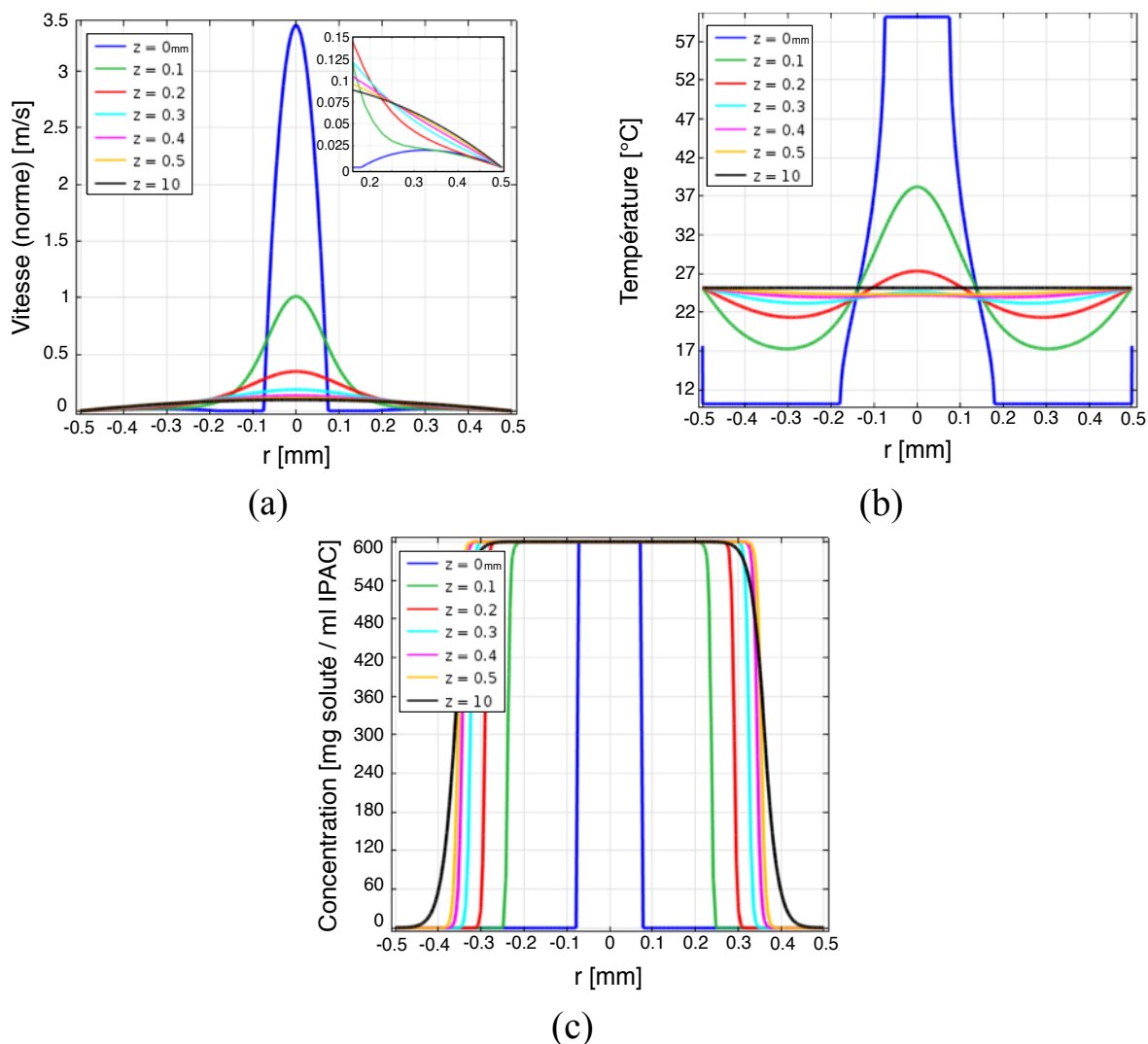


Figure 6.6 – Profils de la norme de la vitesse (a), de température (b) et de concentration en soluté (c) sur une droite  $z = i$  mm pour différentes valeurs de  $i$ , obtenus à l’aide de la simulation numérique de l’écoulement au sein du réacteur tubulaire lors d’une expérience typique (conditions expérimentales #2, Tableau 6.1).

Les Figures 6.5 et 6.6 montrent, qu’à la sortie du capillaire de verre, des distances relativement courtes (de l’ordre de quelques centaines de microns) sont respectivement nécessaires à l’établissement quasi-complet du profil de vitesse et à l’atteinte d’un degré d’homogénéisation important du profil de température. Le profil de vitesse tend rapidement vers une forme parabolique avec une vitesse maximale,  $v_{max}$  [m/s], de  $\sim 0.1$  m/s et l’ensemble du profil de température tend rapidement vers  $T_{paroi}$ , ici  $25^\circ\text{C}$ . Par contre, ces figures montrent que le profil de concentration qui est établi juste après la sortie du capillaire de verre ne varie que très faiblement

avec  $z$ . Ce profil peut être décomposé en deux zones: une zone centrale qui a une concentration correspondant à  $C_{sc}$ , ici 600 mg soluté/ml IPAC, et une mince zone périphérique ayant une concentration nulle. Il peut également être constaté qu'une « interface diffuse », au travers de laquelle est établi un gradient de concentration, sépare ces deux zones. L'épaisseur de cette interface augmente faiblement avec  $z$  aux dépens de ces deux zones.

Deux faits permettent d'expliquer la différence de distance nécessaire pour atteindre l'équilibre des profils de vitesse, de température et de concentration à la sortie du capillaire de verre. Premièrement, étant donné le caractère laminaire et quasiment unidirectionnel de l'écoulement produit au sein du réacteur tubulaire, l'homogénéisation de ces quantités ne peut se faire que par diffusion selon  $z$ . Deuxièmement, les phénomènes de diffusion de la quantité de mouvement, de la chaleur et de la matière ne s'opèrent pas avec la même facilité. L'intensité avec laquelle ils prennent place est respectivement conditionnée par la viscosité cinématique,  $\nu$  [ $\text{m}^2/\text{s}$ ], la diffusivité thermique,  $\alpha$  [ $\text{m}^2/\text{s}$ ] et le coefficient de diffusion massique,  $D$  [ $\text{m}^2/\text{s}$ ] (les valeurs de ces grandeurs utilisées pour la simulation réalisée dans ce travail sont données par le Tableau 6.3). Ainsi, à l'aide d'une simple analyse dimensionnelle, il est possible de définir les temps caractéristiques de diffusion sur le rayon interne du réacteur tubulaire,  $R = 0.5 \times 10^{-3}$  m, de la quantité de mouvement,  $\tau_{diff-R-qm}$  [s], de la chaleur,  $\tau_{diff-R-ch}$  [s] et de la matière  $\tau_{diff-R-mat}$  [s]. Ces trois temps sont respectivement donnés par les équations suivantes :

$$\tau_{diff-R-qm} = \frac{R^2}{\nu}, \quad (6.6)$$

$$\tau_{diff-R-ch} = \frac{R^2}{\alpha} \quad (6.7)$$

et

$$\tau_{diff-R-mat} = \frac{R^2}{D}. \quad (6.8)$$

Dès lors, on a que  $\tau_{diff-R-qm} = 0.38$  s,  $\tau_{diff-R-ch} = 3.16$  s et  $\tau_{diff-R-mat} = 250$  s. Au sein du réacteur tubulaire, le temps nécessaire à l'homogénéisation du profil de concentration sera donc typiquement  $\sim 650$  fois plus grand que celui nécessaire à l'établissement du profil de vitesse et  $\sim 80$  fois plus grand que celui nécessaire à l'homogénéisation du profil de température. Notons

que ces rapports de temps caractéristiques correspondent respectivement aux nombres de Schmidt,  $Sc = \nu / D$ , et de Lewis,  $Le = \alpha / D$ .

A partir des temps caractéristiques définis ci-dessus et de la vitesse moyenne de l'écoulement dans le réacteur tubulaire,  $\bar{v} = (Q_{sc} + Q_{sp}) / (\pi R^2)$  [m/s], il est également possible de définir les longueurs caractéristiques de diffusion sur  $R$  de la quantité de mouvement,  $\lambda_{diff-R-qm}$  [m], de la chaleur,  $\lambda_{diff-R-ch}$  [m] et de la matière  $\lambda_{diff-R-mat}$  [m]. Ces trois longueurs sont respectivement données par les équations suivantes :

$$\lambda_{diff-R-qm} = \tau_{diff-R-qm} \bar{v}, \quad (6.9)$$

$$\lambda_{diff-R-ch} = \tau_{diff-R-ch} \bar{v} \quad (6.10)$$

et

$$\lambda_{diff-R-mat} = \tau_{diff-R-mat} \bar{v}. \quad (6.11)$$

Ainsi, pour une  $\bar{v}$  donnée, les mêmes rapports de proportion existent entre ces différentes longueurs caractéristiques de diffusion et entre les différents temps caractéristiques de diffusion correspondants définis ci-dessus. La distance nécessaire à l'homogénéisation du profil de concentration est donc typiquement beaucoup plus longue que celles respectivement nécessaires à l'établissement du profil de vitesse et à l'homogénéisation du profil de température.

Avec les débits de fluides expérimentaux les plus important utilisés dans ce travail, i.e. pour  $Q_{sc} = 30 \mu\text{l/s}$  et  $Q_{sp} = 15 \mu\text{l/s}$ , on a que  $\bar{v} = 0.057 \text{ m/s}$  et  $\lambda_{diff-R-qm} = 0.022 \text{ m}$ ,  $\lambda_{diff-R-ch} = 0.18 \text{ m}$  et  $\lambda_{diff-R-mat} = 14.32 \text{ m}$ . De plus, avec les débits de fluides expérimentaux les plus faibles utilisés dans ce travail, i.e. pour  $Q_{sc} = 30 \mu\text{l/s}$  et  $Q_{sp} = 6 \mu\text{l/s}$ , on a que  $\bar{v} = 0.046 \text{ m/s}$  et  $\lambda_{diff-r-qm} = 0.017 \text{ m}$ ,  $\lambda_{diff-r-ch} = 0.14 \text{ m}$  et  $\lambda_{diff-r-mat} = 11.46 \text{ m}$ . Dès lors, la longueur du réacteur tubulaire étant de  $0.3 \text{ m}$ , il peut être considéré que, pour l'ensemble des expériences réalisées dans ce travail, un état d'équilibre des profils de vitesse et de température est atteint bien avant la sortie du réacteur et, qu'au contraire, le profil de concentration n'évolue que très faiblement entre l'entrée et la sortie du réacteur.

En conclusion, il peut donc être affirmé que lors des expériences réalisées dans ce travail, l'écoulement obtenu au sein du réacteur consiste globalement, sur la quasi-totalité de la longueur du réacteur, en un écoulement concentrique laminaire à co-courant au profil de vitesse



parabolique ayant une température égale à  $T_{paroi}$  et étant constitué en son centre d'une solution de concentration  $C_{sc}$  et en périphérie de solvant pur. Seule une petite zone de l'écoulement située à l'entrée du réacteur n'affiche pas les mêmes caractéristiques que celles de l'écoulement dans le reste du réacteur. La longueur de cette zone correspond à la distance nécessaire à l'établissement des profils de vitesse et de température.

### 6.3.3 Résultats de la simulation : champ de sursaturation relative

La Figure 6.7-a présente le champ de sursaturation relative par rapport à la solubilité de la forme I,  $\sigma_I(C,T)$ , à la sortie du capillaire de verre obtenu à l'aide de la simulation décrite ci-dessus ainsi que l'image miroir de ce résultat par rapport à l'axe de symétrie. La Figure 6.7-b donne la valeur de cette grandeur en fonction de  $r$ , sur une droite  $z = i$  mm, pour différentes valeurs de  $i$ .  $\sigma_I(C,T)$  est calculée à partir des champs de concentration et de température et de l'équation suivante :

$$\sigma_I(C,T) = \frac{C}{C_I^*(T)} - 1, \quad (6.12)$$

où  $C_I^*(T)$  [mg soluté/ml IPAC] est la solubilité de la forme I dans le solvant à la température  $T$  (voir Figure 6.1 et Tableau 6.3). Notons que, sur l'intervalle des températures typiquement présentes dans le réacteur lors de nos expériences, la forme I est toujours légèrement plus stable d'un point de vue thermodynamique que la forme II (voir Figure 6.1). Ainsi, dans cet intervalle de température, toutes choses étant égales par ailleurs, la sursaturation relative par rapport à la solubilité de la forme II,  $\sigma_{II}(C,T) = (C / C_{II}^*(T)) - 1$  où  $C_{II}^*(T)$  [mg soluté/ml IPAC] est la solubilité de la forme II dans le solvant en fonction de  $T$  (voir Figure 6.1), sera toujours légèrement inférieure à  $\sigma_I$ . La cristallisation des formes I et II est thermodynamiquement favorable lorsque, respectivement,  $\sigma_I > 0$  et  $\sigma_{II} > 0$ .

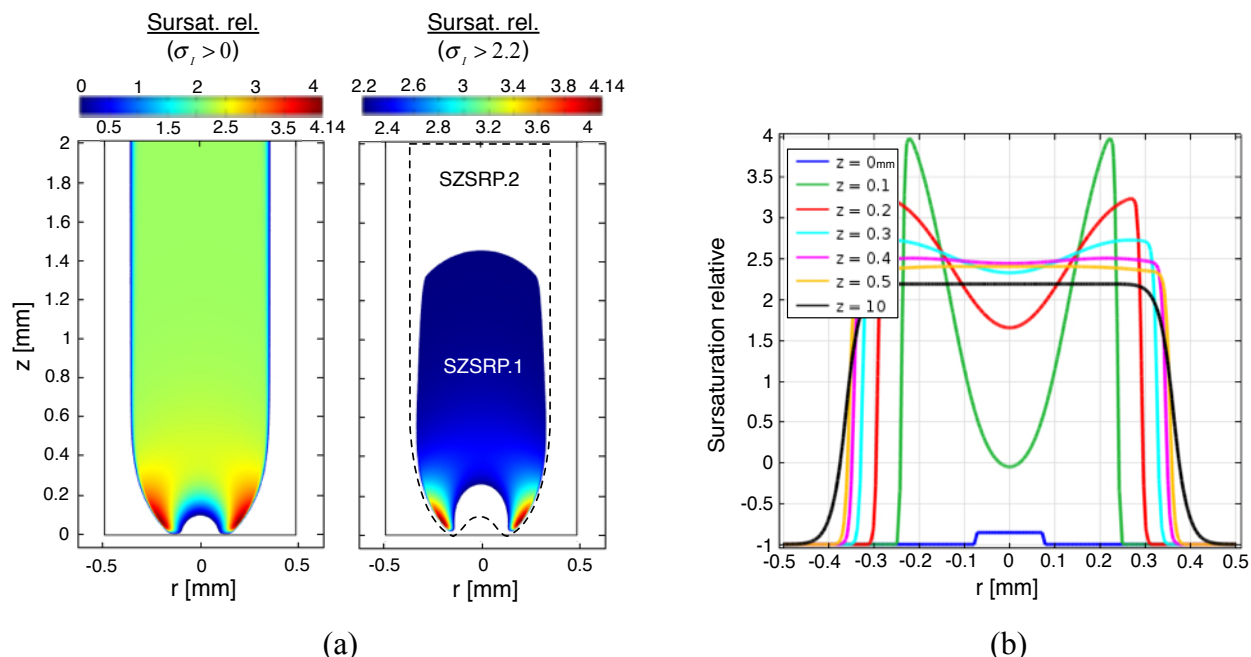


Figure 6.7 – Champs de sursaturation relative à la sortie du capillaire de verre (a) et profil de sursaturation sur une droite  $z = i$  mm pour différentes valeurs de  $i$  (b), obtenus à l'aide de la simulation numérique de l'écoulement au sein du réacteur tubulaire lors d'une expérience typique (conditions expérimentales #2, Tableau 6.1).

Les Figures 6.7-a et -b montrent que le champ de sursaturation relative peut être divisé en deux zones principales : une zone où  $\sigma_r < 0$  et une zone où  $\sigma_r > 0$ . Globalement, ces deux zones correspondent respectivement à la zone périphérique de l'écoulement, constituée de solvant pur et ayant donc une concentration nulle, et à la zone centrale de l'écoulement, constituée d'une solution de concentration  $C_{sc}$ , identifiées dans le point précédent. L'allure du champ de sursaturation relative généré au sein du réacteur constitue une de ses caractéristiques les plus importantes. En effet, quels que soient les niveaux de sursaturation présents dans la partie centrale de l'écoulement, forcément très élevés étant donné que l'on veut y induire de la germination primaire, la paroi interne du réacteur n'est jamais en contact avec une solution au sein de laquelle la cristallisation est possible. Dès lors, le phénomène d'incrustation de cette paroi au cours du temps ne peut prendre place, ce qui permet de garantir un bon comportement du réacteur sur de longues périodes de temps.

Les Figures 6.7-a et -b mettent également en évidence que la zone de sursaturation relative positive peut, à son tour, être divisée en deux sous-zones. La première sous-zone, appelée

« SZSRP.1 » (pour « sous-zone de sursaturation relative positive 1 ») dans la suite de ce travail, est située juste après la sortie du capillaire de verre et forme un petit panache de hautes sursaturations relatives par rapport au niveau de sursaturation relative présent dans le reste de la zone sursaturée de l'écoulement. Cette zone correspond au lieu des points où la concentration est maximum,  $\sim C_{sc}$ , et où la température est plus basse que la température d'équilibre, i.e.  $T_{paroi}$ , du fait du refroidissement local du courant de solution concentrée provoqué par sa mise en contact à la sortie du capillaire de verre avec le courant de solvant pur qui entre dans le réacteur à une température,  $T_{sp}$ , plus faible que  $T_{paroi}$ . La sursaturation relative maximale atteinte dans cette zone est ici, dans cette simulation, égale à 4.14. Cette sursaturation est obtenue par le refroidissement de la solution concentrée à une température de 17.8°C. La seconde sous-zone, appelée « SZSRP.2 » (pour « sous-zone de sursaturation relative positive 2 ») dans la suite de ce travail, est située juste en aval de cette première sous-zone et s'étend sur le reste de la zone de l'écoulement présentant une sursaturation relative positive. Elle présente une sursaturation relative globalement homogène. Cette zone correspond au lieu des points où la concentration est maximale,  $\sim C_{sc}$ , et où la température est égale à la température d'équilibre, i.e.  $T_{paroi}$ . Il peut donc être considéré que la sursaturation relative moyenne de cette zone est donnée par  $\sigma_I(C_{sc}, T_{parois})$  et est ici, dans cette simulation, égale à  $\sigma_I(600 \text{ mg soluté/ml IPAC}, 25^\circ\text{C}) \approx 2.2$ .

Lors des expériences réalisées dans ce travail  $T_{sc}$ ,  $T_{sp}$ ,  $T_{paroi}$  et  $Q_{sc}$  ne varient jamais. Les deux seuls paramètres relatifs à la conduite du réacteur tubulaire qui varient entre les expériences sont  $C_{sc}$  et  $Q_{sp}$ . La sursaturation étant une fonction croissante de la concentration, on peut s'attendre à ce que le champ de sursaturation relative obtenu pour les expériences réalisées avec une  $C_{sc}$  de 800 mg soluté/ml IPAC, la seconde  $C_{sc}$  utilisée dans ce travail, présente les mêmes zones principales que celles identifiées ci-dessus pour une  $C_{sc}$  de 600 mg soluté/ml IPAC, mais avec des niveaux moyens de sursaturation relative supérieurs. Ainsi, pour ces expériences, la SZSRP.2 aura une sursaturation relative moyenne donnée par  $\sigma_I(800 \text{ mg soluté/ml IPAC}, 25^\circ\text{C}) \approx 3.3$  (vs. 2.2 pour  $C_{sc} = 600 \text{ mg soluté/ml IPAC}$ , voir ci-dessus) et la SZSRP.1 aura un niveau moyen de sursaturation relative supérieur à cette valeur. La variation de  $Q_{sp}$  entre les expériences se fait sur un intervalle de valeurs d'amplitude limitée. Dès lors, on peut s'attendre à ce que, pour les expériences réalisées dans ce travail, l'effet principal de la variation de  $Q_{sp}$  soit une modification modérée du volume respectif des deux sous-zones de sursaturation positive et à ce que cette

variation, pour une  $C_{sc}$  donnée, n'ait qu'un effet réduit sur les niveaux de sursaturation relative présent dans ces deux zones.

Enfin, notons que  $\sigma_{II}$  (600 mg soluté/ml IPAC, 25°C)  $\approx 1.9$  et  $\sigma_{II}$  (800 mg soluté/ml IPAC, 25°C)  $\approx 2.8$ . Dès lors, il peut donc être affirmé que pour toutes les expériences réalisées dans ce travail, comme pour la forme I, la cristallisation de la forme II est thermodynamiquement favorable dans les SZSRP.1 et les SZSRP.2 générées au sein du réacteur lors de ces expériences.

## **6.4 Conséquences des caractéristiques de l'écoulement au sein du réacteur tubulaire sur la production de semences cristallines et leurs propriétés**

### **6.4.1 Conditions nécessaires à la formation de semences cristallines par germination primaire au sein du réacteur tubulaire**

Le point précédent met en évidence que, étant donné les niveaux de sursaturation relative positifs qui y sont présents, la cristallisation du soluté est thermodynamiquement favorable dans la zone centrale de l'écoulement généré au sein du réacteur lors des expériences réalisées dans ce travail. Néanmoins, l'occurrence du phénomène de germination primaire au sein de cette zone ne pourra être observée que si des conditions d'ordre cinétique sont également remplies.

De manière générale, la fréquence de germination primaire, i.e. le nombre de cristaux générés par germination primaire par unité de volume et de temps, au sein d'une solution cristallisante est une fonction croissante extrêmement non-linéaire de la sursaturation relative de cette solution. Ainsi, pour des conditions expérimentales données, il existe une sursaturation relative limite en dessous de laquelle la fréquence de germination est tellement faible que la génération de germes ne peut être observée sur un temps expérimentalement raisonnable. Au dessus de cette sursaturation relative limite, la génération de germes est instantanée et d'autant plus intense que la sursaturation relative est élevée. Le domaine de concentration et de température pour lequel la sursaturation relative est positive mais la fréquence de germination est très faible est généralement appelé « zone de métastabilité ».

La génération de semences cristallines de soluté par germination primaire instantanée au sein de la zone de sursaturation relative positive de l'écoulement ne peut donc se faire que si des niveaux de sursaturation relative supérieurs à ceux de la zone de métastabilité y sont présents. Notons que, de manière générale, il est établi que l'application de hauts taux de refroidissement augmente la largeur de la zone de métastabilité (LZM) des solutions cristallisantes, c.à.d., pour une solution de concentration donnée, diminue la valeur de la température à atteindre de manière à y engendrer de la germination primaire instantanée.<sup>[156]</sup> Dès lors, pour les expériences réalisées dans ce travail, il peut à priori être attendu que la LZM soit relativement grande étant donné le refroidissement très rapide de la solution concentrée à la sortie du capillaire de verre mis en évidence précédemment. Néanmoins, il est également établi que la présence d'un écoulement au sein d'une solution cristallisante a un effet promoteur notable sur le phénomène de germination primaire.<sup>[20-22, 34, 125, 129, 157]</sup> Un certain nombre d'études ont démontré que l'effet promoteur de l'écoulement sur le phénomène de germination primaire pouvait être attribué à la présence de contraintes de cisaillement au sein de la solution et que cet effet était proportionnel au taux de cisaillement appliqué.<sup>[158-161]</sup> Au sein du réacteur tubulaire utilisé dans ce travail, une fois le profil de vitesse établi, le taux de cisaillement en fonction de  $r$ ,  $\dot{\gamma}(r)$  [ $s^{-1}$ ], est donné par (résultat classique de mécanique des fluides pour un écoulement laminaire en conduite cylindrique)<sup>[10]</sup> :

$$\dot{\gamma}(r) = \frac{4\bar{v}r}{R} . \quad (6.13)$$

Le taux de cisaillement moyen au sein du réacteur tubulaire,  $\dot{\gamma}_{moy}$  [ $s^{-1}$ ], est donc donné par

$$\dot{\gamma}_{moy} = \frac{1}{R-0} \int_0^R \dot{\gamma}(r) dr = \frac{2\bar{v}}{R} . \quad (6.14)$$

Ainsi, pour les débits de fluides expérimentaux les plus importants et les plus faibles utilisés dans ce travail, on a respectivement que  $\dot{\gamma}_{moy} = 229 s^{-1}$  et  $\dot{\gamma}_{moy} = 183 s^{-1}$ . Ces taux de cisaillement sont relativement élevés. En effet, ils ont un ordre de grandeur similaire à celui des taux de cisaillement moyens qui peuvent être typiquement observés dans le voisinage immédiat des agitateurs classiquement utilisés dans les cuves agitées industrielles pour des conditions d'opérations standards.<sup>[9]</sup> Lors des expériences réalisées dans ce travail, on peut donc s'attendre à ce que la présence de l'écoulement au sein de la solution vienne, de manière difficilement

quantifiable, contrebalancer l'augmentation probable de la LZM due au refroidissement rapide de la solution.

Avec les conditions expérimentales utilisées dans ce travail, le niveau moyen de sursaturation relative de la SZSRP.1 sera toujours plus élevé que celui de la SZSRP.2. Dès lors, au cours des expériences réalisées dans ce travail, trois cas de figure peuvent se présenter relativement au taux de production de semences cristallines au sein du réacteur. Le premier est celui correspondant à une situation pour laquelle les deux sous-zones de sursaturation relative positive ne présentent pas de domaines de solution ayant une sursaturation relative supérieure à celle correspondante à la LZM. Ce cas de figure résulte en l'absence de génération de semences cristallines au sein du réacteur. Le second cas de figure correspond à une situation pour laquelle ces deux sous-zones présentent toutes deux des niveaux de sursaturation relative supérieurs à celui correspondant à la LZM. Dans ce cas, on s'attend à ce que la fréquence de germination observée dans la SZSRP.1 soit toujours plus importante que celle observée dans la SZSRP.2. Toutefois, cela ne veut pas dire que, dans ces conditions, le nombre de cristaux générés par unité de temps dans la SZSRP.1 sera plus important que celui dans la SZSRP.2. En effet, le nombre de cristaux générés par unité de temps au sein d'un domaine de solution sursaturé est proportionnel à la fréquence de germination correspondante à la sursaturation relative présente dans ce domaine (et donc à la valeur de cette sursaturation relative) mais également au volume de solution présent dans ce domaine. Or, le volume de solution compris dans la SZSRP.1 est beaucoup plus petit que celui compris dans la SZSRP.2. Le dernier cas de figure correspond à une situation pour laquelle seule la SZSRP.1 présente des domaines de solution ayant une sursaturation relative supérieure à celle correspondante à la LZM. Dans ce cas, seule cette sous-zone contribuera à la production de cristaux et seule la croissance de ces derniers pourra être observée dans la SZSRP.2.

#### **6.4.2 Nature de la forme cristalline des semences produites à la sortie du réacteur tubulaire.**

Dans le cas où des niveaux de sursaturation relative supérieurs à celui correspondant à la LZM sont générés au sein du réacteur, la nature de la forme cristalline des cristaux produits à la sortie du réacteur est, à priori, difficilement prévisible. Pour un système polymorphique donné, la forme cristalline apparaissant en premier au sein d'une solution claire amenée à un niveau de sursaturation donné est souvent celui présentant le degré de stabilité le plus faible. Dans notre

cas, pour l'intervalle des températures typiquement présentes dans le réacteur lors de nos expériences, il s'agirait de la forme II (voir Figure 6.1). Néanmoins, cette observation empirique, généralement appelée « loi d'Ostwald », souffre de nombreuses exceptions.<sup>[6]</sup> Un certain nombre d'études portant sur la cristallisation de petites molécules organiques présentant un polymorphisme cristallin ont plutôt mis en évidence que des domaines de sursaturation définis pouvaient être associés à l'occurrence de chacune des formes cristallines de ces substances.<sup>e.g. [157, 162, 163]</sup> Bien que l'existence de tels domaines pour le système polymorphique étudié dans ce travail n'ait pas encore été démontrée, il semble raisonnable de supposer que la génération de niveaux de sursaturation adéquats au sein du réacteur tubulaire permettrait de garantir la seule formation de la forme I à sa sortie.

### **6.4.3 Effet attendu des paramètres de contrôle du réacteur tubulaire sur le taux de production de semences cristallines**

Bien que dans ce travail les deux seuls paramètres relatifs à la conduite du réacteur tubulaire qui varient entre les expériences soient  $C_{sc}$  et  $Q_{sp}$  et que le taux de production de semences cristallines à la sortie du réacteur ne soit pas évalué, il est toutefois intéressant de discuter de l'effet attendu de la variation des différents paramètres de contrôle du réacteur tubulaire (repris dans le Tableau 6.1) sur cette grandeur.

Toutes choses étant égales par ailleurs, on s'attend à ce qu'une augmentation de  $C_{sc}$  conduise à une augmentation du taux de production de semences cristallines au sein du réacteur tubulaire (pour autant qu'avec les  $C_{sc}$  utilisées des niveaux de sursaturation relative supérieurs à celui correspondant à la LZM y soient générés). En effet, comme déjà évoqué dans le point précédent, plus la  $C_{sc}$  utilisée sera élevée et plus les niveaux de sursaturation relative générés au sein du réacteur tubulaire seront importants.

Toutes choses étant égales par ailleurs, on s'attend à ce qu'une diminution de  $T_{sc}$  conduise à une augmentation du taux de production de semences cristallines au sein du réacteur tubulaire (pour autant qu'avec les  $T_{sc}$  utilisées des niveaux de sursaturation relative supérieurs à celui correspondant à la LZM soient générés dans la zone de l'écoulement située à la sortie du capillaire de verre). En effet, plus cette température sera faible et plus le refroidissement local du courant de solution concentrée induit par sa mise en contact (à la sortie du capillaire de verre)

avec le courant de solvant froid conduira à l'établissement de températures faibles au sein de la solution concentrée située dans le voisinage immédiat de la zone de rencontre de ces deux courants de fluide, en conséquence de quoi, les niveaux de sursaturation générés, au sein de la SZSRP.1, seront plus élevés. Pratiquement, la plus petite  $T_{sc}$  utilisable est égale à la température de solubilité correspondante à la  $C_{sc}$  utilisée, l'utilisation d'une  $T_{sc}$  plus petite risquant d'engendrer de la cristallisation en amont de la zone d'injection.

Toutes choses étant égales par ailleurs, on s'attend à ce qu'une diminution de  $T_{sp}$  conduise à une augmentation du taux de production de semences cristallines au sein du réacteur tubulaire (pour autant qu'avec les  $T_{sp}$  utilisées des niveaux de sursaturation relative supérieurs à celui correspondant à la LZM soient générés dans la zone de l'écoulement située à la sortie du capillaire de verre). Les raisons de cette augmentation sont les mêmes que celles exposées dans le paragraphe précédent relativement à l'augmentation attendue du taux de production de semences cristallines avec la diminution de la  $T_{sc}$ , i.e. augmentation des niveaux de sursaturation générés au sein de la SZSRP.1 due à un refroidissement plus important de la solution concentrée par le solvant froid.

Toutes choses étant égales par ailleurs, on s'attend à ce qu'une diminution de  $T_{paroi}$  conduise à une augmentation du taux de production de semences cristallines au sein du réacteur tubulaire (pour autant qu'avec les  $T_{paroi}$  utilisées des niveaux de sursaturation relative supérieurs à celui correspondant à la LZM soient générés en aval de la zone d'injection). En effet, plus cette température sera faible et plus la température du courant de solution concentrée en aval de la zone d'injection sera faible, en conséquence de quoi, les niveaux de sursaturation générés, au sein de la SZSRP.2, seront plus élevés. Pratiquement, du fait de la configuration d'écoulement empêchant tout phénomène d'incrustation de la paroi interne du réacteur, de très faibles valeurs de  $T_{paroi}$  peuvent être utilisées. Néanmoins, on s'attend également à ce qu'il existe une valeur de  $T_{paroi}$  donnée en dessous de laquelle une diminution additionnelle de cette température ne conduirait plus à une augmentation du taux de production de semences cristallines au sein du réacteur, mais bien à une diminution de cette quantité. En effet, de manière générale, l'effet prometteur de l'augmentation de la sursaturation (induite par refroidissement) sur la fréquence de germination primaire est contrebalancé par un effet inhibiteur dû à l'augmentation de la résistance à la diffusion moléculaire (causée par l'augmentation de la viscosité de la solution avec la baisse de la température) qui peut devenir dominant à basse température.<sup>[6]</sup>



Toutes choses étant égales par ailleurs, on s'attend à ce qu'une augmentation de  $L$  conduise à une augmentation du taux de production de semences cristallines au sein du réacteur tubulaire (pour autant que des niveaux de sursaturation relative supérieurs à celui correspondant à la LZM y soient générés). En effet, une telle augmentation résulterait en une augmentation du volume de la zone de sursaturation relative positive au sein du réacteur. Néanmoins, on s'attend également à ce qu'il existe une valeur de  $L$  donnée, environ égale à  $\lambda_{diff-r-mat}$ , au dessus de laquelle des problèmes opérationnels relatifs à l'incrustation de la paroi du réacteur pourraient être rencontrés du fait de son exposition, à une distance du point d'injection  $> \sim \lambda_{diff-r-mat}$ , à de la solution sursaturée.

Toutes choses étant égales par ailleurs, on s'attend à ce qu'une augmentation de  $Q_{sc}$  conduise à une augmentation du taux de production de semences cristallines au sein du réacteur tubulaire (pour autant que des niveaux de sursaturation relative supérieurs à celui correspondant à la LZM y soient générés). En effet, une telle augmentation résulterait en une augmentation du volume de la zone de sursaturation relative positive au sein du réacteur. De plus, elle augmenterait le taux de cisaillement moyen au sein du réacteur (voir ci-dessus). Néanmoins, une augmentation de  $Q_{sc}$  résulterait également en une diminution du volume de solvant froid entrant en contact avec la solution concentrée et donc en une diminution de la quantité de chaleur pouvant être extraite de la solution concentrée par ce volume. Dès lors, le refroidissement local du courant de solution concentrée induit par sa mise en contact (à la sortie du capillaire de verre) avec le courant de solvant froid serait moins intense et conduirait à des températures plus élevées au sein de la solution concentrée située dans le voisinage immédiat de la zone de rencontre de ces deux courants de fluide, en conséquence de quoi les niveaux de sursaturation générés, au sein de la SZSRP.1, seraient moins élevés. Ainsi, l'effet de la variation de  $Q_{sc}$  sur le taux de production de semences cristallines est difficilement prévisible.

Enfin, comme pour l'effet de la variation de  $Q_{sc}$ , l'effet de la variation de  $Q_{sp}$  sur le taux de production de semences cristallines est difficilement prévisible. En effet, comme pour celle de  $Q_{sp}$ , cette variation a des effets contraires sur le volume de la zone de sursaturation relative positive au sein du réacteur (cette quantité diminue quand  $Q_{sp}$  augmente) et sur le volume de solvant froid entrant en contact avec la solution concentrée et le taux de cisaillement moyen au sein du réacteur (ces quantités augmentent quand  $Q_{sp}$  augmente). Toutefois, soulignons qu'une diminution de  $Q_{sp}$  est profitable au rendement du procédé dans son ensemble, dans le sens où elle

résulte, toutes choses étant égales par ailleurs, en une augmentation de la  $C_{b-init}$  et donc de la masse cristallisable à l'issue du procédé.

Dans une optique de maximisation du taux de production de semences cristallines au sein du réacteur tubulaire on travaillera donc avec une  $C_{sc}$  élevée, une  $T_{sc}$  proche de la température de solubilité correspondante à cette concentration, une  $T_{sp}$  faible, une  $T_{paroi}$  optimisée (raisonnablement faible), une  $L$  optimisée (raisonnablement élevée). Enfin on privilégiera un  $Q_{sc}$  élevé et un  $Q_{sp}$  raisonnablement faible.

## 6.5 Résultats et discussion

### 6.5.1 État de la solution à la sortie du réacteur tubulaire.

Pour toutes les expériences réalisées dans ce travail, la présence de petites particules solides en suspension au sein de la solution collectée dans le ballon de verre à la sortie du réacteur tubulaire peut être visuellement constatée une fois qu'environ la moitié du volume de remplissage du ballon a été atteint. A ce stade de l'expérience, la petite taille de ces particules ne permet pas l'identification visuelle de la nature de leur forme cristalline. L'examen microscopique des particules récupérées par filtration de la solution collectée à la sortie du réacteur tubulaire juste après la fin de la période de remplissage du ballon révèle qu'elles sont, pour toutes les expériences réalisées, des cristaux de forme I. La Figure 6.8 montre deux images microscopiques des cristaux obtenus par filtration de la solution à la fin de la période de remplissage du ballon pour une expérience réalisée dans les conditions de l'expérience #26 (voir Tableau 6.2). Les caractéristiques des cristaux présents sur ces images sont typiques de celles des cristaux obtenus par filtration de la solution à la fin de la période de remplissage lors de toutes les expériences réalisées. La Figure 6.8 montre que les cristaux filtrés présentent tous la morphologie caractéristique de la forme cristalline I du soluté. Elle met également en évidence que ces cristaux présentent une large gamme de tailles comprises entre quelques dizaines de microns et quelques centaines de microns.

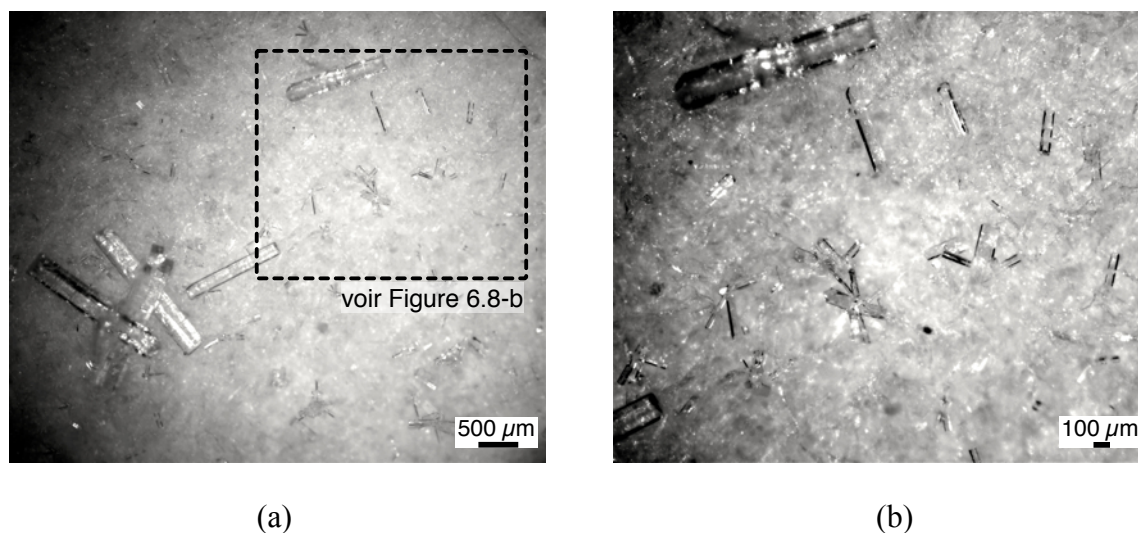


Figure 6.8 – Images microscopiques des cristaux obtenus par filtration de la solution à la fin de la période de remplissage du ballon pour une expérience réalisée dans les conditions de l'expérience #26 (voir Tableau 6.2). Les fibres visibles à l'arrière plan sont celles du filtre.

Différentes hypothèses peuvent être émises afin d'expliquer qu'un certain volume de solution doive être collecté dans le ballon avant que des cristaux puissent y être observés visuellement. Premièrement, le temps de séjour moyen des cristaux dans le réacteur tubulaire après l'occurrence du phénomène de germination pourrait être insuffisant pour que les germes créés atteignent une taille observable en sortie du réacteur tubulaire. Deuxièmement, malgré les hauts niveaux de sursaturation relative générés dans le réacteur tubulaire, il se pourrait que le phénomène de germination n'y prenne pas place de manière significative et que les germes soient plutôt générés dans le ballon. Avec les moyens disponibles dans ce travail, il est difficilement possible de savoir quelle est l'hypothèse la plus exacte. Dans tous les cas, le dispositif utilisé dans ce travail, associé aux conditions expérimentales examinées, permet de générer des cristaux de forme I de manière reproductible, contrairement aux expériences de cristallisation du soluté réalisées de manière conventionnelle en cuve agitée. Le fait que les cristaux présents au sein du ballon à l'issue de la période de remplissage soient de forme I peut vraisemblablement en partie s'expliquer par le fait que les niveaux de sursaturation générés durant les expériences soient finement contrôlés et plus favorables à l'apparition de cette forme qu'à celle de la forme II. Alternativement, ce fait pourrait s'expliquer par la présence au sein de la solution injectée de petits agrégats de molécules de soluté (d'environ 1  $\mu\text{m}$  en taille). En effet, l'existence de tels agrégats pour le système soluté/solvant utilisé dans ce travail en conditions sous-saturées et son

implication sur l'émergence de la forme I lors du refroidissement de la solution formée par ce système ont été établies par Rimez *et al.*<sup>[164]</sup>.

Le fait que les cristaux filtrés à la fin de la période de remplissage du ballon présentent une large gamme de tailles peut être attribué à la différence de temps de séjours de ces cristaux dans le ballon. En effet, durant la période de remplissage de nouveaux cristaux apparaissent continuellement au sein du ballon. Ainsi, dans des conditions de mélange douces, un cristal présent dans le ballon depuis le début de la période de remplissage sera forcément plus grand qu'un cristal présent depuis moins longtemps.

### **6.5.2 Effet de $C_{b-init}$ et $T_{b-init}$ sur l'évolution de l'état de la solution pour les expériences réalisées avec le premier programme en température**

Le point précédent révèle que lors de toutes les expériences réalisées dans ce travail, des cristaux de forme I sont présents au sein de la solution collectée en sortie du réacteur tubulaire à la fin de la période de remplissage du ballon de verre. Deux cas de figure sont typiquement observés relativement à l'évolution de cette suspension en fonction de  $C_{b-init}$  et  $T_{b-init}$  pour les différentes expériences réalisées avec le premier programme en température utilisé dans ce travail, i.e. pour lesquelles la température est maintenue à  $T_{b-init}$  jusqu'à ce que l'état de la suspension n'évolue plus (expériences #1 à #20 - voir Tableau 6.2).

Le premier cas de figure correspond à une situation pour laquelle l'état de la suspension évolue relativement rapidement vers sa prise en masse. Cette évolution est tout d'abord marquée par l'augmentation progressive de la turbidité de la suspension qui devient de plus en plus blanchâtre/laitieuse. Cette augmentation de turbidité s'accompagne d'une augmentation de la viscosité apparente de la solution qui peut être qualitativement appréciée par le fait qu'elle semble s'écouler de plus en plus difficilement et par le fait que la vitesse de rotation du barreau magnétique, lorsqu'il est utilisé, semble diminuer progressivement. Cette évolution aboutit à la formation d'un bloc solide blanc et opaque et à l'arrêt total de la rotation du barreau magnétique. La Figure 6.9 montre l'évolution temporelle, vers une prise en masse, de l'état de la suspension obtenue à la fin de la période de remplissage du ballon de verre pour l'expériences #2 ( $C_{b-init} = 450$  mg soluté/ml IPAC et  $T_{b-init} = 25^{\circ}\text{C}$  - voir Tableau 6.2). L'évolution de l'état de cette suspension est typique de toutes les expériences aboutissant à la prise en masse de la solution.



Figure 6.9 – Évolution temporelle de l'état de la suspension obtenue à la fin de la période de remplissage du ballon de verre pour l'expérience #2 ( $C_{b-init} = 450$  mg soluté/ml IPAC et  $T_{b-init} = 25^{\circ}\text{C}$  - voir Tableau 6.2). Le temps indiqué sur chaque image correspond au temps écoulé depuis le début de la période de remplissage du ballon. L'image située à l'extrême droite correspond à une situation pour laquelle la suspension a pris en masse.

La Figure 6.10 montre trois images microscopiques de cristaux prélevés au sein du bloc solide résultant de la prise en masse de la suspension obtenue à la fin de la période de remplissage du ballon de verre lors de l'expérience #5 ( $C_{b-init} = 600$  mg soluté/ml IPAC et  $T_{b-init} = 25^{\circ}\text{C}$  - voir Tableau 6.2). Les caractéristiques des cristaux présents sur ces images sont typiques de celles des cristaux prélevés au sein des blocs solides générés au cours de toutes les expériences aboutissant à une prise en masse de la suspension. Cette figure montre que ces blocs sont formés de cristaux de forme I dispersés dans une matrice formée d'agglomérats de très fins cristaux, vraisemblablement de forme II (de petites aiguilles peuvent être observées aux bords des agglomérats - voir Figure 6.10-c). Ainsi, comme déjà évoqué dans l'introduction de ce document, l'occurrence du phénomène de prise en masse observée lors de certaines expériences de cristallisation du soluté peut raisonnablement être attribuée à l'apparition et à la croissance d'un grand nombre de cristaux de forme II. L'apparition et la croissance de ces cristaux, du fait de leurs morphologies en forme d'aiguille pouvant atteindre des rapports d'aspect très important, résultent en la création d'un enchevêtrement tridimensionnel de cristaux. Celui-ci se densifie et s'étend progressivement à tout le volume de la suspension et modifie ainsi ses propriétés rhéologiques jusqu'à complètement la figer.

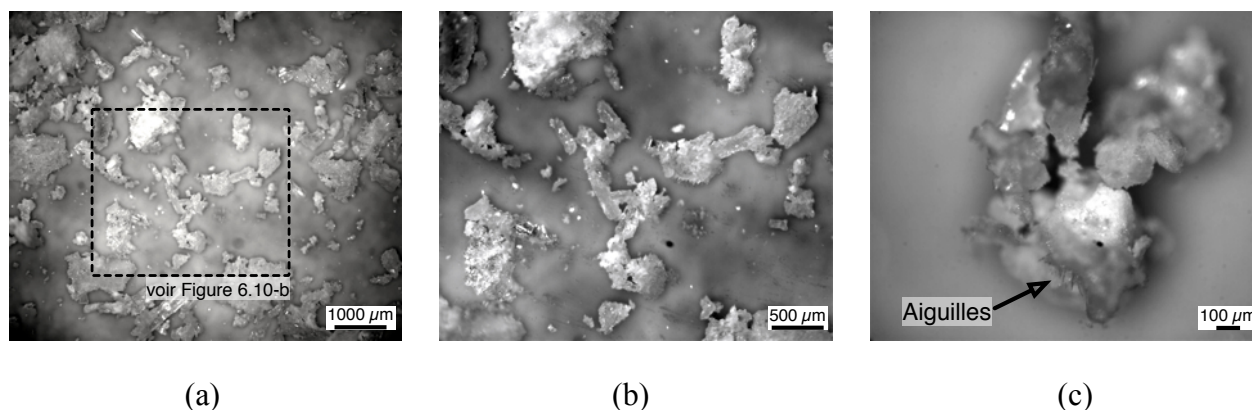


Figure 6.10 – Images microscopiques de cristaux prélevés au sein du bloc solide résultant de la prise en masse de la suspension obtenue à la fin de la période de remplissage du ballon de verre lors de l'expérience #5 ( $C_{b-init} = 600$  mg soluté/ml IPAC et  $T_{b-init} = 25^{\circ}\text{C}$  - voir Tableau 6.2).

Le deuxième cas de figure observé relativement à l'évolution de la suspension obtenue à la fin de la période de remplissage du ballon de verre en fonction de  $C_{b-init}$  et  $T_{b-init}$  correspond à une situation pour laquelle cette suspension voit sa fraction solide augmenter au cours du temps sans que le phénomène de prise en masse n'y prenne place. La Figure 6.11 montre l'évolution temporelle de l'état de la suspension obtenue à la fin de la période de remplissage du ballon de verre pour l'expérience #10 ( $C_{b-init} = 450$  mg soluté/ml IPAC et  $T_{b-init} = 30^{\circ}\text{C}$  - voir Tableau 6.2). Sur ces images la suspension est quasiment au repos et les cristaux reposent donc dans le fond du ballon du fait de leur sédimentation. L'évolution de l'état de cette suspension est typique de toutes les expériences n'aboutissant pas à la prise en masse de la suspension. Les cristaux obtenus par filtration de la suspension à la fin de ces expériences sont de forme I. Les autres caractéristiques de ces cristaux dépendent du type d'agitation appliquée à la solution. Elles sont examinées dans le point 6.5.4.

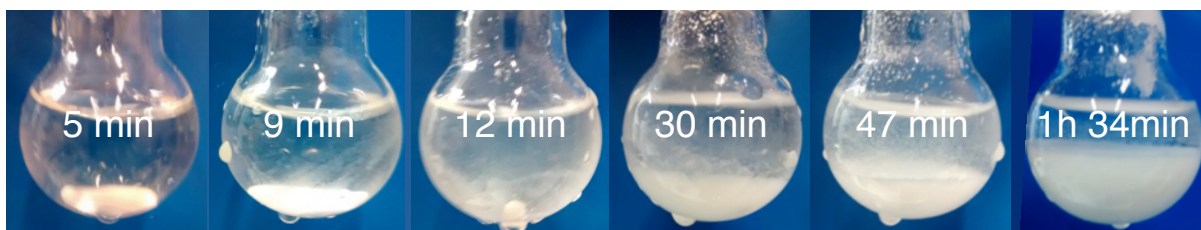


Figure 6.11 – Évolution temporelle de l'état de la suspension obtenue à la fin de la période de remplissage du ballon de verre pour l'expériences #10 ( $C_{b-init} = 450$  mg soluté/ml IPAC et  $T_{b-init} =$

30°C - voir Tableau 6.2). Le temps indiqué sur chaque image correspond au temps écoulé depuis le début de la période de remplissage du ballon.

Au cours d'une expérience donnée, les valeurs de  $C_{b-init}$  et  $T_{b-init}$  conditionnent la sursaturation relative initiale de la solution collectée dans le ballon de verre en sortie du réacteur tubulaire,  $\sigma_{I,b-init} = (C_{b-init} / C_I^*(T_{b-init})) - 1$ . Le Tableau 6.5 donne les valeurs des  $\sigma_{I,b-init}$  correspondant à chacun des couples  $(C_{b-init}, T_{b-init})$  utilisés lors des différentes expériences réalisées dans ce travail pour lesquelles la température de la solution est maintenue à  $T_{b-init}$  jusqu'à ce que l'état de la suspension n'évolue plus (expériences #1 à #20 - voir Tableau 6.2). Ce tableau indique également lequel des deux cas de figure décrits ci-dessus, i.e. prise en masse de la suspension ou accroissement de la fraction solide sans prise en masse, a été observé lors de ces différentes expériences. Ce tableau met en évidence qu'il existe une sursaturation critique,  $\sigma_{crit}$ , ayant une valeur comprise entre 0.55 et 0.73, telle que, lorsque  $\sigma_{I,b-init} > \sigma_{crit}$ , on observe la prise en masse de la solution et, lorsque  $\sigma_{I,b-init} < \sigma_{crit}$ , on observe un accroissement de la fraction solide sans prise en masse. Ce tableau met également en évidence que cette propriété est indépendante du type d'agitation appliquée à la solution.

Ainsi, il peut raisonnablement être affirmé que si la croissance des cristaux de forme I présents au sein de la solution collectée en sortie du réacteur tubulaire à la fin de la période de remplissage du ballon de verre est opérée dans des conditions de sursaturation trop élevées, i.e. supérieures à  $\sigma_{crit}$ , cela conduit à une intense formation de cristaux de forme II, vraisemblablement par un mécanisme de germination secondaire, qui résulte en une prise en masse de la suspension. Si cette croissance est opérée dans des conditions de sursaturation raisonnables, i.e. inférieures à  $\sigma_{crit}$ , la formation de cristaux de forme II est rendue improbable et la suspension de cristaux de forme I voit sa fraction solide augmenter au cours du temps sans que le phénomène de prise en masse n'y prennent place.

Tableau 6.5 –  $\sigma_{t,b-init}$  correspondant à chacun des couples  $(C_{b-init}, T_{b-init})$  utilisés lors des expériences #1 à #20 (voir Tableau 6.2). Les numéros d'expériences non-soulignés et soulignés identifient respectivement les expériences réalisées avec un barreau magnétique et avec une agitation manuelle. Les cellules à fond gris et à fond blanc identifient respectivement les expériences ayant mené à une prise en masse et à un accroissement de la fraction solide sans prise en masse.

		$T_{b-init}$ [°C]					
		25		30		35	
$C_{b-init}$ [mg soluté/ml IPAC]	400	1.17		0.38		-	
		<u>#1</u>	<u>#5</u>	<u>#9</u>	<u>#13</u>		
	450	1.44		0.55		-	
		<u>#2</u>	<u>#6</u>	<u>#10</u>	<u>#14</u>		
500		1.72		0.73		0.06	
		<u>#3</u>	<u>#7</u>	<u>#11</u>	<u>#15</u>	<u>#17</u>	<u>#19</u>
600		2.26		1.07		0.28	
		<u>#4</u>	<u>#8</u>	<u>#12</u>	<u>#16</u>	<u>#18</u>	<u>#20</u>

### 6.5.3 Effet du second programme en température sur l'évolution de l'état de la solution

Le Tableau 6.6 indique si les expériences réalisées avec le second programme en température utilisé dans ce travail, i.e. pour lesquelles la solution collectée en sortie du réacteur tubulaire est maintenue à  $T_{b-init}$  pendant une certaine période de temps,  $t_{plateau}$  [min], et ensuite progressivement refroidie, par pas de  $\Delta T_{refr} = -5^{\circ}\text{C}$  entre chacun desquels la température atteinte est maintenue pendant une période de temps  $t_{plateau}$ , jusqu'à ce que la température ambiante ( $25^{\circ}\text{C}$ ) soit atteinte (expériences #21 à #26 - voir Tableau 6.2), ont mené ou non à l'occurrence du phénomène de



prise en masse. Le Tableau 6.6 donne également la valeur d'un certain nombre de paramètres relatifs à ces expériences utiles à la compréhension des résultats.

Tableau 6.6 – Paramètres relatifs aux expériences réalisées avec le second programme en température et résultats de ces expériences en termes de l'occurrence du phénomène de prise en masse.

Exp. #	$C_{b-init}$ [mg soluté/ml IPAC]	$T_{b-init}$ [°C]	$\sigma_{I,b-init}$	$t_{plateau}$ [min]	$\Delta T_{ref}$	Taux moyen de refroidissement moyen	$\sigma_{I-35 \rightarrow 30, min}$	$\sigma_{I-30 \rightarrow 25, min}$	Prise en masse
21	400	30	0.38	30	-5°C	10°C/h	-	0.57	oui
23				60		5°C/h	-		non
22	450	30	0.55	30	-5°C	10°C/h	-	0.57	oui
24				60		5°C/h	-		non
25	500	35	0.06	60	-5°C	5°C/h	0.62	0.57	non
26	600	35	0.28	60	-5°C	5°C/h	0.62	0.57	non

Le Tableau 6.6 montre que les expériences réalisées avec le second programme en température l'ont toutes été en utilisant des couples  $(C_{b-init}, T_{b-init})$  ne conduisant pas à une prise en masse lors des expériences réalisées avec le premier programme en température (voir Tableau 6.5), i.e. pour lesquelles la température de la solution est maintenue à  $T_{b-init}$  durant toute la durée de l'expérience. Lors de ces expériences, l'état de la suspension de cristaux de forme I générée en sortie du réacteur tubulaire à la fin de la période de remplissage du ballon de verre évolue donc, tant que  $T = T_{b-init}$ , vers un accroissement de sa fraction solide sans prise en masse. Les expériences #21 et #23 ( $t_{plateau} = 30$  min et  $t_{plateau} = 60$  min, resp., et  $C_{b-init} = 400$  mg soluté/ml IPAC,  $T_{b-init} = 30^\circ\text{C}$ ) et les expériences #22 et #24 ( $t_{plateau} = 30$  min et  $t_{plateau} = 60$  min, resp., et  $C_{b-init} = 450$  mg soluté/ml IPAC,  $T_{b-init} = 30^\circ\text{C}$ ), permettent d'examiner l'effet de  $t_{plateau}$  sur la suite de l'évolution de l'état de la suspension. Lors des expériences #21 et #22, pour lesquelles  $t_{plateau} = 30$  min, l'état de la suspension, après son refroidissement de  $5^\circ\text{C}$ , évolue rapidement vers sa prise en masse alors que lors des expériences #23 et #24, pour lesquelles  $t_{plateau} = 60$  min, l'état de la suspension, après ce même refroidissement, continue d'évoluer vers un accroissement de sa fraction solide sans prise en masse. Ce comportement peut raisonnablement être attribué à la valeur de la sursaturation relative atteinte au sein de la solution suite à son refroidissement après  $t_{plateau}$ . Lors de ces expériences, la sursaturation relative minimale que peut présenter la solution

suite à son refroidissement de 5°C correspond à celle générée à partir d'une situation pour laquelle cette solution est, avant ce refroidissement, en équilibre avec les cristaux qu'elle contient, i.e. présente une sursaturation relative nulle. Cette sursaturation relative minimale est donc donnée par  $\sigma_{I-30 \rightarrow 25, \min} = (C_I^*(30^\circ\text{C}) / C_I^*(25^\circ\text{C})) - 1 \approx 0.57$ . Il peut être constaté que  $\sigma_{I-30 \rightarrow 25, \min}$  a une valeur proche de la valeur de  $\sigma_{\text{crit}}$  déterminée dans le point précédent (comprise entre 0.55 et 0.73). Dès lors, il est raisonnable d'affirmer que la prise en masse observée pour  $t_{\text{plateau}} = 30$  min est attribuable au fait, qu'endéans ce temps, la sursaturation relative de la solution n'a pas suffisamment diminuée (par la croissance des cristaux) et qu'ainsi le refroidissement de la solution y génère une sursaturation relative supérieure à  $\sigma_{\text{crit}}$ . De la même façon, pour  $t_{\text{plateau}} = 60$  min, il est raisonnable d'affirmer que la sursaturation relative de la solution a suffisamment diminuée avant son refroidissement et qu'ainsi la sursaturation relative de la solution atteinte suite à ce refroidissement rend l'apparition de cristaux de forme II, et donc l'occurrence du phénomène de prise en masse, improbable.

Au cours des expériences #25 ( $C_{b-\text{init}} = 500$  mg soluté/ml IPAC,  $T_{b-\text{init}} = 35^\circ\text{C}$ ) et #26 ( $C_{b-\text{init}} = 600$  mg soluté/ml IPAC,  $T_{b-\text{init}} = 35^\circ\text{C}$ ) trois paliers en température successifs de 60 min, le premier démarrant à  $T = T_{b-\text{init}}$ , entre lesquels la température de la solution est rapidement refroidie de 5°C, sont utilisés. Pour ces deux expériences, lors de ces trois paliers de température, l'état de la suspension évolue vers un accroissement de sa fraction solide sans prise en masse. La sursaturation relative minimale engendrée, lors de ces expériences, par le refroidissement de la solution de 35°C à 30°C est donnée par  $\sigma_{I-35 \rightarrow 30, \min} = (C_I^*(35^\circ\text{C}) / C_I^*(30^\circ\text{C})) - 1 \approx 0.62$  et celle engendrée par le refroidissement de la solution de 30°C à 25°C est à nouveau donnée par  $\sigma_{I-30 \rightarrow 25, \min} \approx 0.57$ . Ces deux valeurs ont une valeur proche de la valeur de  $\sigma_{\text{crit}}$  déterminée dans le point précédent (comprise entre 0.55 et 0.73). Dès lors, pour ces expériences, il est raisonnable d'affirmer que la durée des paliers de température avant chaque refroidissement est suffisante pour permettre à la sursaturation relative de la solution de diminuer jusqu'à une valeur telle que ces refroidissements ne résultent pas en une sursaturation relative permettant l'apparition de cristaux de forme II, et donc en l'occurrence du phénomène de prise en masse.

Les résultats décrits ci-dessus mettent à nouveau en évidence que la croissance des cristaux de forme I présents au sein de la solution opérée avec des niveaux de sursaturation trop élevés, i.e.

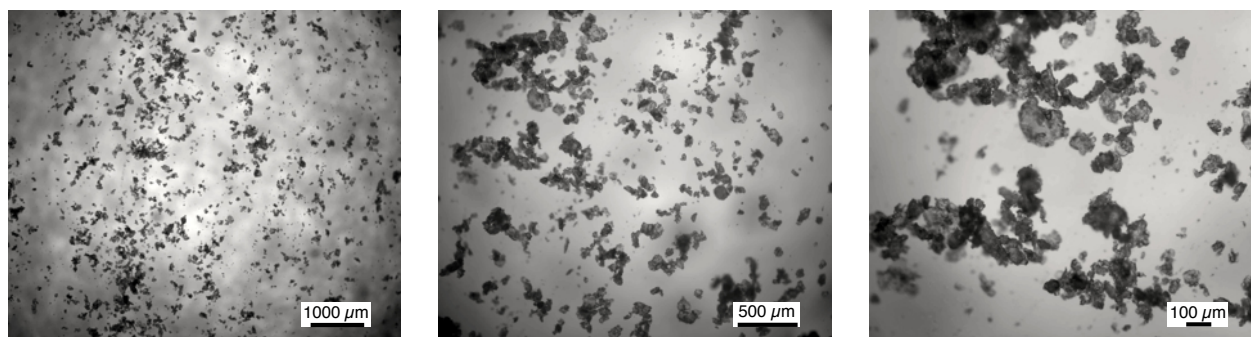
supérieurs à  $\sigma_{crit}$ , conduit à une prise en masse de la suspension. Ainsi, ces résultats montrent qu'un contrôle adéquat du taux de refroidissement utilisé pour induire la croissance de ces cristaux permet de garantir que cette croissance se déroule sans que le phénomène de prise en masse ne prenne place. Un tel contrôle consiste, par exemple, à assurer un taux de refroidissement de la suspension tel que, en tout temps, le taux de génération de la sursaturation relative au sein de la solution soit inférieur au taux de consommation de la sursaturation relative dû à la croissance des cristaux. Cette stratégie permet de faire en sorte que le degré de sursaturation relative de la solution reste faible tout au long de la croissance des cristaux et prévient donc toutes formations indésirables de cristaux de forme II. Dans ce travail, l'utilisation d'un taux moyen de refroidissement de 5°C/h s'est avérée adéquate contrairement à celle d'un taux moyen de refroidissement de 10°C/h.

#### **6.5.4 Effet du type d'agitation appliquée à la solution dans le ballon sur les caractéristiques des cristaux produits**

Pour les expériences ne conduisant pas à la prise en masse de la suspension de cristaux de forme I collectée en sortie du réacteur tubulaire à la fin de la période de remplissage du ballon de verre, le type d'agitation utilisée conditionne l'aspect des cristaux produits.

La Figure 6.12 montre des images microscopiques de l'aspect des cristaux obtenus au terme de l'expérience #10 ( $C_{b-init} = 450$  mg soluté/ml IPAC et  $T_{b-init} = 30^\circ\text{C}$  - voir Tableau 6.2), au cours de laquelle l'agitation de la suspension a été assurée par l'utilisation d'un barreau magnétique. L'aspect de ces cristaux est typique de celui des cristaux obtenus au terme de toutes les expériences réalisées en utilisant un barreau magnétique et ne conduisant pas à la prise en masse de la suspension. Il peut être constaté que ces cristaux ont un faciès non régulier et une surface d'aspect rugueux. Il peut également être constaté que ces cristaux sont relativement petits (quelques dizaines de microns) et ont une distribution en taille qui semble qualitativement étendue, avec la présence notable de très petits cristaux (fines). Le fait que ces cristaux présentent ces caractéristiques peut raisonnablement être attribué aux phénomènes d'attrition et de brisure qu'ils subissent en raison de la présence du barreau magnétique. En effet, lorsque le barreau magnétique est utilisé, les cristaux présents dans la zone située entre ce barreau et la paroi interne du ballon sont soumis à de fortes contraintes de cisaillement et à des chocs qui peuvent vraisemblablement mener à leur brisure ou à la perte d'une partie de leur volume et ainsi altérer

leur état de surface, diminuer leur taille et induire la formation de fines. Ainsi, la taille moyenne des cristaux obtenus au terme des expériences réalisées en utilisant un barreau magnétique (et ne conduisant pas à la prise en masse de la suspension) diminue vraisemblablement lorsque la vitesse de rotation de ce barreau augmente. Ce lien n'a pas été examiné dans ce travail.



(a)

(b)

(c)

Figure 6.12 – Images microscopiques des cristaux obtenus au terme de l'expérience #10 ( $C_{b-init} = 450$  mg soluté/ml IPAC,  $T_{b-init} = 30^{\circ}\text{C}$  et agitation avec barreau magnétique - voir Tableau 6.2).

La Figure 6.13 montre des images microscopiques de l'aspect des cristaux obtenus au terme de l'expérience #14 ( $C_{b-init} = 450$  mg soluté/ml IPAC et  $T_{b-init} = 30^{\circ}\text{C}$  - voir Tableau 6.2), au cours de laquelle la suspension a été agitée manuellement de manière intermittente. L'aspect de ces cristaux est typique de celui des cristaux obtenus au terme de toutes les expériences réalisées avec une agitation manuelle et ne conduisant pas à la prise en masse de la suspension. Il peut être constaté que ces cristaux présentent un faciès régulier et caractéristique de la forme I. Il peut également être constaté que ces cristaux sont relativement grands (quelques centaines de microns de longueur) et ont une distribution en taille qui semble qualitativement étroite. Le fait que ces cristaux présentent ces caractéristiques peut raisonnablement être attribué à la faible intensité des chocs et des contraintes qu'ils subissent en raison du recours à l'agitation manuelle du contenu du ballon. Ainsi, lors des expériences réalisées avec une agitation manuelle, il est vraisemblable que les cristaux de forme I collectés en sortie du réacteur tubulaire à la fin de la période de remplissage du ballon de verre croissent avec un taux de brisure modéré et sans voir leur état de surface altéré. Ainsi, la taille moyenne des cristaux obtenus au terme des expériences réalisées avec une agitation manuelle (et ne conduisant pas à la prise en masse de la suspension) est vraisemblablement inversement proportionnelle au nombre de cristaux initialement collectés en

sortie du réacteur tubulaire à la fin de la période de remplissage du ballon de verre. Ce lien n'a pas été examiné dans ce travail.

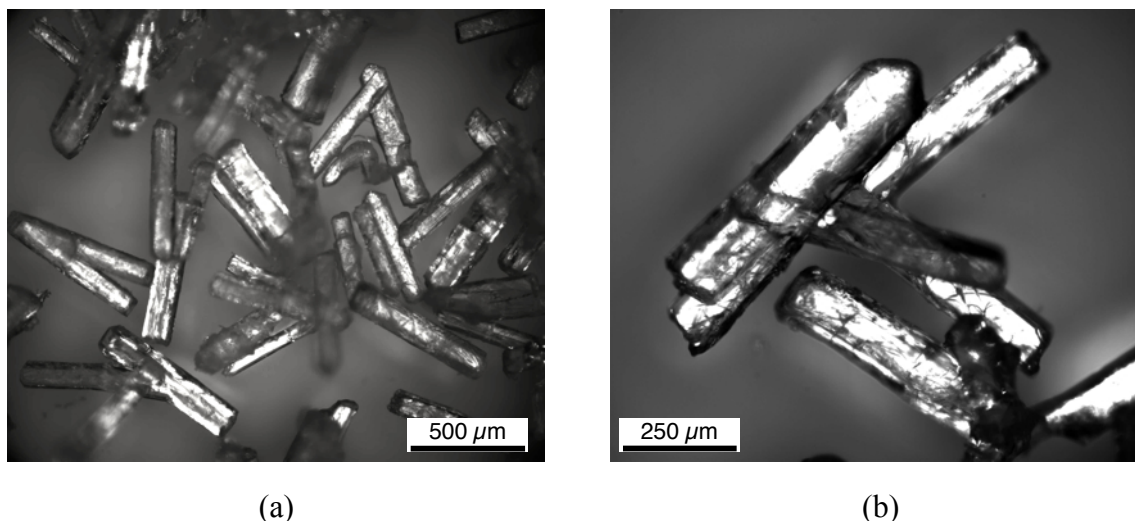


Figure 6.13 – Images microscopiques des cristaux obtenus au terme de l'expérience #14 ( $C_{b-init} = 450$  mg soluté/ml IPAC,  $T_{b-init} = 30^{\circ}\text{C}$  et agitation manuelle - voir Tableau 6.2).

## 6.6 Conclusion

Un procédé de cristallisation en solution par refroidissement en mode batch robuste et reproductible, vis-à-vis de la forme cristalline produite et de la prévention de l'occurrence du phénomène de prise en masse, d'un principe actif, récemment développé par la société pharmaceutique UCB, a été conçu. Ce procédé est basé sur la production de semences cristallines de forme I (la forme d'intérêt) par germination primaire au sein d'un réacteur tubulaire suivie d'une croissance de ces semences en milieu agité contrôlé en température.

Les spécificités du réacteur tubulaire utilisé dans ce travail pour produire les semences cristallines permettent d'y générer des niveaux de sursaturation importants et finement contrôlés en s'affranchissant de tout risque d'incrustation de sa paroi. Les expériences réalisées dans ce travail montrent que, associé aux conditions expérimentales utilisées, ce dispositif permet de produire des semences cristallines de forme I de manière reproductible. Des recherches supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer les frontières du domaine paramétrique permettant de générer cette forme cristalline en sortie du réacteur afin d'être à même de s'y maintenir tout en optimisant les autres caractéristiques importantes des semences produites (e.g. nombre de semences générées par unité de temps, taille moyenne des semences ou encore l'allure de leurs DTC).

Les expériences réalisées dans ce travail montrent également qu'un contrôle adéquat des conditions initiales dans lesquelles les semences cristallines de forme I sont amenées à croître ainsi que du taux de refroidissement utilisé pour entretenir cette croissance permet de garantir que celle-ci se déroule sans que le phénomène de prise en masse ne prenne place. Il est mis en évidence que ce contrôle repose sur la prévention de toute formation indésirable de cristaux de forme II par un maintien, en tout temps, d'un niveau de sursaturation ne dépassant pas une valeur critique donnée. Enfin, ces expériences montrent aussi que le type d'agitation utilisée dans ce travail n'a pas d'influence sur l'occurrence de la prise en masse mais a une influence majeure sur l'état de surface, la taille moyenne et la DTC des cristaux produits. Des recherches supplémentaires sont nécessaires afin d'optimiser les conditions opératoires du milieu agité contrôlé en température relativement aux autres propriétés importantes des cristaux produits ainsi qu'à l'efficacité et le rendement de l'opération en elle-même.

Ajoutons que des recherches supplémentaires sont également nécessaires afin d'établir la viabilité et la robustesse de ce procédé à l'échelle industrielle. Il serait également intéressant de mettre en place une méthode permettant de valider et de quantifier la production de semences cristallines au sein du réacteur tubulaire, par exemple via une mesure en ligne basée sur une analyse d'image du contenu de son écoulement. Enfin, il serait intéressant de se pencher sur la possibilité de convertir le procédé batch développé dans ce travail en un procédé entièrement continu. Pour ce faire, le réacteur tubulaire exploité dans ce travail pour générer un flux continu de semences cristallines pourrait, par exemple, être utilisé pour ensemençer un second réacteur tubulaire au sein duquel la croissance de ces semences pourrait également être menée de manière continue.

## CHAPITRE 7 DISCUSSION GÉNÉRALE

La revue critique de la littérature réalisée dans le cadre de ce travail a mis en évidence que la manipulation des conditions d'écoulement au sein des cristallisoirs représente un moyen économique et pratique potentiel d'augmentation de la vitesse à laquelle la masse cristalline y est générée et, pour les opérations de cristallisation menée en mode batch, de diminution du temps d'induction nécessaire à l'enclenchement de la cristallisation. Néanmoins, cette revue a également montré que la réalisation de la pleine exploitation de ce potentiel est entravée par le manque, passé et actuel, de compréhension de l'effet de l'écoulement sur les cinétiques de cristallisation en solution (germination et croissance). Bien qu'un certain nombre d'études expérimentales investiguent cet effet, les informations qu'elles dégagent ne permettent généralement pas d'émettre de conclusions d'ordre général pouvant être appliquées au design et à l'optimisation des conditions d'écoulement d'autres systèmes ou à d'autres échelles que ceux utilisés dans ces études. Ainsi, un premier manquement caractérisant typiquement ces études est l'utilisation d'un dispositif expérimental peu adapté à un examen rigoureux de l'effet de l'écoulement sur les cinétiques de cristallisation en solution. En ce qui concerne la cinétique de croissance, les dispositifs utilisés pour étudier l'impact qu'ont sur elle les conditions d'écoulement sont généralement trop petits pour refléter les différentes limitations, particulièrement en termes de transfert de chaleur, pouvant typiquement être rencontrées au sein des cristallisoirs de taille industrielle. En ce qui concerne la cinétique de germination, les dispositifs utilisés pour étudier l'impact qu'ont sur elle les conditions d'écoulement génèrent typiquement un écoulement très hétérogène en termes des grandeurs susceptibles d'avoir un impact sur cette cinétique. Un second manquement caractérisant typiquement ces études est le fait que leurs résultats sont presque toujours rapportés en termes de l'effet d'un unique paramètre lié à l'écoulement, généralement spécifique au dispositif utilisé, sur l'intensité globale de la cinétique examinée. A partir de tels résultats, il est difficile d'identifier des caractéristiques clés de l'écoulement dont l'optimisation permettrait de maximiser la vitesse à laquelle la masse cristalline est générée ou de minimiser le temps d'induction. De plus, de tels résultats ne permettent pas non plus de distinguer, parmi les différentes étapes constituant le mécanisme de croissance ou conduisant à la détection de l'enclenchement de la cristallisation, lesquelles sont principalement influencées par les conditions d'écoulement.

La première partie de ce travail a été consacrée à l'étude de l'effet des conditions d'écoulement sur les cinétiques de cristallisation en solution (germination et croissance), avec pour cas pratique la cristallisation d'hydrates de  $\text{CO}_2$ .

Relativement à la partie de ce travail de thèse consacrée à l'étude de l'impact des conditions d'écoulement sur la cinétique de croissance des hydrates de  $\text{CO}_2$ , une première originalité est la réalisation d'expériences de mesure de cinétique de croissance dans des conditions d'écoulement de différentes intensités et de caractéristiques variées au sein d'un volume de liquide relativement important. Une deuxième originalité de cette partie du travail est que les résultats obtenus sont rapportés non seulement en termes de l'effet des conditions d'écoulement générées sur l'intensité globale de la cinétique de croissance des hydrates de  $\text{CO}_2$  mais également en termes de l'effet que ces conditions ont sur la nature de l'étape du phénomène de croissance cristalline des hydrates limitant cette intensité. La première contribution de cette partie du travail est l'établissement de deux méthodes permettant de déterminer l'étape limitante du processus de formation des hydrates de  $\text{CO}_2$ . La première méthode est basée sur la formulation d'un modèle mathématique original de l'ensemble du processus de formation des hydrates de  $\text{CO}_2$ , attribuant une résistance à chacune de ses étapes constitutives, ainsi que sur l'évaluation expérimentale de ces résistances. La seconde méthode est basée sur la détermination des coordonnées (température-concentration) du point représentatif du cœur de la phase liquide au cours d'une expérience de formation d'hydrates de  $\text{CO}_2$  dans le diagramme isobare de solubilité du  $\text{CO}_2$  dans l'eau correspondant aux conditions expérimentales utilisées. La deuxième contribution de cette partie du travail est la mise en évidence de l'existence, à l'échelle relativement petite utilisée dans cette partie du travail, de limitations du taux de formation d'hydrates de  $\text{CO}_2$  dues aux transferts de chaleur. La troisième contribution de cette partie du travail est l'établissement de la performance énergétique relative de trois types de mobiles d'agitation (une turbine à pales inclinées, un Maxblend<sup>TM</sup> et un Dispersimax<sup>TM</sup>) vis-à-vis de la maximisation du taux de formation d'hydrates de  $\text{CO}_2$  en cuve agitée.

Relativement à la partie de ce travail de thèse consacrée à l'étude de l'impact des conditions d'écoulement sur la cinétique de germination des hydrates de  $\text{CO}_2$ , une première originalité est la réalisation d'expériences de mesure de temps d'induction dans des conditions d'écoulement



finement contrôlées et facilement caractérisables. Une deuxième originalité de cette partie du travail est que les résultats obtenus sont non seulement rapportés en termes de l'effet des conditions d'écoulement générées sur la valeur du temps d'induction mais également discutés en termes de l'effet que ces conditions ont sur les différentes étapes menant à la détection de l'enclenchement de la formation des hydrates de gaz. La première contribution de cette partie du travail est l'établissement du fait que le temps d'induction moyen associé à la formation des hydrates de CO<sub>2</sub> diminue significativement lorsque le taux de cisaillement appliqué à la phase liquide dans laquelle prend place cette formation augmente. La deuxième contribution de cette partie du travail est la mise en évidence du fait que cette diminution peut être principalement attribuée à une diminution de la somme de  $t_{nucl}$ , le temps nécessaire à l'apparition de germes stables d'hydrates, et  $t_{growth}$ , le temps nécessaire à la croissance de ces germes jusqu'à une taille macroscopiquement détectable. La troisième contribution de cette partie du travail est l'établissement du fait que le temps d'induction moyen associé à la formation des hydrates de CO<sub>2</sub> peut également être significativement réduit par l'application, à la phase liquide, d'un très haut taux de cisaillement durant une période relativement courte et définie.

La revue critique de la littérature réalisée dans le cadre de ce travail a également mis en évidence que l'ensemencement est une méthode qui permet d'améliorer significativement le contrôle et la répétabilité des opérations de cristallisation par refroidissement de type batch, notamment vis-à-vis de la forme cristalline produite à l'issue de l'opération. Néanmoins, cette revue a montré que dans sa version classique, l'implémentation de cette méthode requiert une optimisation minutieuse et la préparation des semences nécessite une série d'étapes longues et coûteuses. Ainsi, dans la pratique, les atouts puissants de cette méthode sont souvent relégués au second plan du fait de l'existence de ses inconvénients et cette méthode est bien souvent évitée.

La seconde partie de ce travail a été dédiée au développement d'une stratégie permettant d'améliorer le contrôle des procédés de cristallisation de substances pouvant cristalliser sous plusieurs formes cristallines, et ce, relativement à la forme cristalline générée au cours et à l'issue de ces procédés. La stratégie envisagée repose sur une méthode d'ensemencement récemment développée, permettant de s'affranchir des limitations de la méthode classique. Le cas pratique de

cette partie du travail est le développement d'un procédé de cristallisation en solution par refroidissement en mode batch d'un principe actif, récemment développé par la société pharmaceutique UCB, présentant deux formes cristallines connues.

L'originalité principale de cette deuxième partie du travail est le recours à un réacteur tubulaire au sein duquel les propriétés particulières de l'écoulement mis en œuvre permettent d'y contrôler finement l'allure des champs de température et de concentration (et donc de sursaturation) et, de manière inédite, de circonscrire l'apparition de cristaux à la partie centrale de l'écoulement (afin de prévenir tout risque d'incrustation de la paroi interne du réacteur). La contribution principale de cette partie du travail est la conception et la démonstration de faisabilité d'un procédé de cristallisation en solution par refroidissement en mode batch robuste et reproductible, vis-à-vis de la forme cristalline produite et de la prévention de l'occurrence d'un phénomène de prise en masse, du principe actif développé par UCB. Le procédé développé exploite le réacteur tubulaire mentionné ci-dessus pour générer un flux continu de semences cristallines de la forme d'intérêt destiné à ensemercer un système agité contrôlé en température.

## CHAPITRE 8 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

La cristallisation en solution est une opération unitaire essentielle du génie chimique. Les conditions opératoires dans lesquelles cette opération est menée déterminent sa productivité et la qualité des cristaux produits par le biais de l'influence qu'elles ont sur les cinétiques de germination et de croissance, i.e. sur l'intensité avec laquelle prennent respectivement place les deux sous-mécanismes principaux du phénomène de cristallisation en solution. La germination est le mécanisme par lequel la formation des cristaux est amorcée. Sa cinétique a une influence prépondérante sur la qualité des cristaux produits et, pour les opérations de cristallisation menées en mode batch, sur le temps nécessaire au démarrage de l'opération (par l'apparition des premiers cristaux au sein d'une solution sursaturée), généralement appelé « temps d'induction ». La croissance est le mécanisme qui conduit à l'augmentation de la taille des cristaux et sa cinétique conditionne fortement la vitesse à laquelle la masse cristalline est générée. De nombreuses études ont mis en évidence que les conditions d'écoulement influencent significativement les cinétiques de germination et de croissance. Cette influence découle de l'effet de l'écoulement sur les phénomènes de transfert de quantité de mouvement, d'énergie et de matière dont dépendent grandement ces cinétiques. Néanmoins, une compréhension profonde de la nature de cette influence n'a, à l'heure actuelle, pas encore été atteinte du fait de la difficulté, passée et présente, d'appréhender dans son ensemble la complexité des couplages existant à la fois entre l'écoulement et les phénomènes de transfert et entre les phénomènes de transfert et le phénomène de cristallisation. Ce manque de compréhension au sujet de l'effet de l'écoulement sur les cinétiques de cristallisation cause bien souvent des problèmes tant au niveau du procédé que du produit et fait, qu'à l'heure actuelle, cet effet est rarement utilisé de manière à en tirer le meilleur avantage.

La réalisation du présent travail a été motivée par le potentiel que représente l'approfondissement des connaissances relatives à l'influence des conditions d'écoulement au sein des cristallisoirs sur la cristallisation en solution, vis-à-vis de la rationalisation de la mise en œuvre de ce phénomène à l'échelle industrielle.

La première partie de ce travail a été consacrée à l'étude de l'effet des conditions d'écoulement sur les cinétiques de cristallisation en solution (germination et croissance), avec pour cas pratique la cristallisation d'hydrates de dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ), une solution émergente pour la capture et la séquestration du  $\text{CO}_2$  (gaz à effet de serre majeur). La manipulation des conditions d'écoulement présentes au sein des réacteurs de formation d'hydrates de  $\text{CO}_2$  est un moyen économique et pratique potentiel d'augmentation de l'intensité avec laquelle prend place cette formation (écoulement et cinétique de croissance) et de diminution du temps d'induction nécessaire à son enclenchement (écoulement et cinétique de germination), deux impératifs à l'expansion industrielle des techniques de capture et de séquestration du  $\text{CO}_2$  basées sur la formation d'hydrates de  $\text{CO}_2$ .

L'étude de l'impact des conditions d'écoulement sur le taux de formation des hydrates de  $\text{CO}_2$  a été basée sur la réalisation d'expériences de formation d'hydrates de  $\text{CO}_2$  conduites dans des conditions d'écoulement variées produites dans un réacteur de type cuve agitée de taille moyenne (20 L) mis en œuvre de manière semi-continue. Les différentes conditions d'écoulement ont été générées grâce à l'utilisation de trois mobiles d'agitation différents (une turbine à pales inclinées (TPI), un Maxblend<sup>TM</sup> et un Dispersimax<sup>TM</sup>) opérés à différentes vitesses de rotation. Deux méthodes ont été utilisées pour déterminer l'étape limitant la vitesse du processus de formation des hydrates de  $\text{CO}_2$  au cours d'une expérience donnée. La première méthode utilise un modèle mathématique original de l'ensemble du processus de formation des hydrates de  $\text{CO}_2$  qui attribue une résistance à chacune de ses étapes constitutives (dissolution du gaz dans la phase liquide, croissance de l'hydrate de  $\text{CO}_2$  dans la phase liquide, et transfert de chaleur vers l'environnement). Elle est basée sur l'évaluation expérimentale et la comparaison des valeurs de ces résistances. La seconde méthode est basée sur la détermination des coordonnées (température-concentration) du point représentatif du cœur de la phase liquide au cours d'une expérience de formation d'hydrates de  $\text{CO}_2$  dans le diagramme isobare de solubilité du  $\text{CO}_2$  dans l'eau correspondant aux conditions expérimentales utilisées.

Pour les trois mobiles d'agitation utilisés dans cette étude, il a été montré que l'augmentation de l'intensité du mélange, grâce à son effet réducteur sur toutes les résistances intervenant dans le processus de formation des hydrates de  $\text{CO}_2$ , entraîne une augmentation du taux formation. Il a également été montré que la capacité du Maxblend et du Dispersimax à générer des niveaux élevés de contact gaz-liquide et de mise en suspension de particules solides permet aux

résistances associées aux étapes de transfert de masse d'être significativement diminuées. Cette capacité fait que, pour ces deux mobiles, aux hautes intensités de mélange utilisées, dans leur gamme respective d'intensité de mélange étudiée, un taux de formation limité par l'échange de chaleur avec l'environnement a été observé. Bien que la gamme d'intensité de mélange avec laquelle la TPI a été utilisée ait été similaire à celles utilisées pour les deux autres mobiles, un taux de formation limité par l'échange de chaleur avec l'environnement n'a pas été observé pour ce mobile, ce qui a pu être attribué à sa faible capacité à fournir des niveaux élevés d'entraînement de gaz dans le liquide.

Parmi les trois mobiles d'agitation utilisés dans cette étude, le Maxblend affiche, de loin, la meilleure performance énergétique. Pour des raisons qui restent à clarifier, ce mobile peu commun génère, par rapport aux deux autres mobiles, des conditions d'écoulement qui sont extrêmement efficaces pour la formation d'hydrates de  $\text{CO}_2$  en cuve agitée. On peut toutefois supposer que l'origine de cette performance est attribuable aux caractéristiques établies du Maxblend telles qu'une haute capacité de pompage, la génération d'un champ de cisaillement hautement uniforme et une capacité à produire un bon contact gaz-liquide.<sup>[105, 107, 108]</sup> En ce qui concerne les deux autres mobiles d'agitation, le Dispersimax est énergétiquement plus performant que la TPI en raison de sa capacité à produire une induction de gaz dans le liquide.

Il est important de souligner que l'étude de l'impact des conditions d'écoulement sur le taux de formation des hydrates de  $\text{CO}_2$  réalisée dans ce travail de thèse a montré que des limitations dues au transfert de chaleur peuvent se produire à l'échelle relativement petite utilisée dans cette étude. Ce fait, rarement rapporté dans la littérature, est une découverte importante pour le développement de stratégies de montée en échelle des techniques de capture et de séquestration du  $\text{CO}_2$  basées sur la formation d'hydrates de gaz. Il est clair que ces stratégies devront prendre en compte le transfert de la chaleur libérée de façon importante lors de la formation d'hydrates, et ce, même aux petites échelles, par le développement d'échangeurs de chaleur adéquats.

Enfin, ajoutons que le modèle mathématique de l'ensemble du processus de formation des hydrates de  $\text{CO}_2$  et les deux méthodes de détermination de l'étape limitant la vitesse à laquelle prend place cette formation développés dans ce travail peuvent être utilisés pour concevoir et optimiser les futurs réacteurs de formation d'hydrate de gaz d'échelle industrielle.

L'étude de l'impact des conditions d'écoulement sur la cinétique de germination des hydrates de  $\text{CO}_2$  s'est concentrée sur la caractérisation de l'effet du taux de cisaillement appliqué à la phase liquide dans laquelle prend place la formation des hydrates de  $\text{CO}_2$  sur le temps d'induction associé à cette formation. Cette étude a été basée sur la réalisation de mesures de temps d'induction au cours d'expériences de formation d'hydrates de gaz, utilisant le système  $\text{CO}_2$ - $\text{H}_2\text{O}$ -tetrahydrofuran comme système modèle, réalisées dans un réacteur de type Couette-Taylor. L'application, à la phase liquide dans laquelle prend place la formation des hydrates de gaz, de différents taux de cisaillement (entre 50 et 300  $\text{s}^{-1}$ ) maintenus constants tout au long de l'expérience de formation a révélé que le temps d'induction moyen diminuait significativement lorsque le taux de cisaillement appliqué augmentait. Il a été montré que cette diminution peut être principalement attribuée à une diminution de la somme de  $t_{nuct}$ , le temps nécessaire à l'apparition de germes stables d'hydrates, et  $t_{growth}$ , le temps nécessaire à la croissance de ces germes jusqu'à une taille macroscopiquement détectable. Pour chacun des taux de cisaillement appliqués, la variation marquée des temps d'induction mesurés par rapport à leur moyenne a permis de déduire que  $t_{nuct}$  est une composante non-négligeable des temps d'induction mesurés. L'application d'un haut taux de cisaillement (900  $\text{s}^{-1}$ ) en début d'expérience de formation pour différentes périodes de temps, désignées *HSRP* [s] (entre 60 sec et 30 min), suivi d'une baisse rapide jusqu'à un taux de cisaillement modéré (100  $\text{s}^{-1}$ ) a révélé qu'une telle méthode permettait de diminuer significativement le temps d'induction en comparaison avec les expériences réalisées avec un haut taux de cisaillement constant de 100  $\text{s}^{-1}$ . Il a été montré que cette diminution ne se manifestait uniquement que lorsque la valeur de *HSRP* était supérieure une valeur donnée, notée *HSRP\** [s]. De plus, il a également été montré que les temps d'induction moyens observés pour les valeurs de *HSRP* supérieures à *HSRP\** étaient quasiment identiques. Cela a pu être expliqué par le fait qu'un haut taux de cisaillement (900  $\text{s}^{-1}$ ) peut avoir un effet promoteur significatif et pleinement développé sur la germination et la croissance des hydrates (jusqu'à une taille macroscopiquement détectable) lorsqu'il est appliqué à une phase liquide sursaturée pour une période comprise entre 0 à 5 min.

Les résultats de la caractérisation de l'effet du taux de cisaillement au sein de la phase liquide dans laquelle prend place la formation d'hydrates de gaz sur le temps d'induction associé à cette formation réalisée dans ce travail de thèse montrent que la manipulation des conditions de cisaillement constitue un moyen pratique de diminuer ce temps d'induction. Cette approche

pourrait être intégrée dans les procédures visant à accroître la faisabilité industrielle d'applications basée sur la formation d'hydrates de gaz. Il serait intéressant de se pencher sur sa mise en œuvre pratique pour les procédés de formation d'hydrates de gaz opérés en mode batch ou continu.

La seconde partie de ce travail a été dédiée au développement d'une stratégie permettant d'améliorer le contrôle des procédés de cristallisation de substances pouvant cristalliser sous plusieurs formes cristallines, et ce, relativement à la forme cristalline générée au cours et à l'issue de ces procédés. Le cas pratique de cette partie du travail est le développement d'un procédé de cristallisation en solution par refroidissement en mode batch d'un principe actif, récemment développé par la société pharmaceutique UCB, présentant deux formes cristallines connues. La robustesse et la reproductibilité de ce procédé vis-à-vis de la production de la forme cristalline d'intérêt et de la prévention de l'occurrence d'un phénomène de prise en masse, dû à une formation massive de cristaux de la forme cristalline indésirable, sont deux impératifs ayant guidés son développement.

Le procédé qui a été envisagé dans le cadre de la deuxième partie de ce travail est basé sur la production de semences cristallines de forme I (la forme d'intérêt) par germination primaire au sein d'un réacteur tubulaire suivie d'une croissance de ces semences en milieu agité contrôlé en température.

Les propriétés particulières de l'écoulement mis en œuvre au sein du réacteur tubulaire permettent d'y contrôler finement l'allure des champs de température et de concentration (et donc de sursaturation) et, de manière inédite, de circonscrire l'apparition de cristaux à la partie centrale de l'écoulement (afin de prévenir tout risque d'incrustation de la paroi interne du réacteur). Les expériences réalisées dans ce travail montrent que, associé aux conditions expérimentales utilisées, ce dispositif permet de produire des semences cristallines de forme I de manière reproductible. Des recherches supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer les frontières du domaine paramétrique permettant de générer cette forme cristalline en sortie du réacteur afin d'être à même de s'y maintenir tout en optimisant les autres caractéristiques importantes des semences produites (e.g. nombre de semences générées par unité de temps, taille moyenne des semences ou encore l'allure de leurs distribution en taille).

Les expériences réalisées dans ce travail montrent également qu'un contrôle adéquat des conditions initiales dans lesquelles les semences cristallines de forme I sont amenées à croître ainsi que du taux de refroidissement utilisé pour entretenir cette croissance permet de garantir que celle-ci se déroule sans que le phénomène de prise en masse ne prenne place. Il est mis en évidence que ce contrôle repose sur la prévention de toute formation indésirable de cristaux de forme II par un maintien, en tout temps, d'un niveau de sursaturation ne dépassant pas une valeur critique donnée. Enfin, ces expériences montrent aussi que le type d'agitation utilisée dans ce travail n'a pas d'influence sur l'occurrence de la prise en masse mais a une influence majeure sur l'état de surface, la taille moyenne et la distribution en taille des cristaux produits. Des recherches supplémentaires sont nécessaires afin d'optimiser les conditions opératoires du milieu agité contrôlé en température relativement aux autres propriétés importantes des cristaux produits ainsi qu'à l'efficacité et le rendement de l'opération en elle-même.

Ajoutons que des recherches supplémentaires sont également nécessaires afin d'établir la viabilité et la robustesse de ce procédé à l'échelle industrielle. Il serait également intéressant de mettre en place une méthode permettant de valider et de quantifier la production de semences cristallines au sein du réacteur tubulaire, par exemple via une mesure en ligne basée sur une analyse d'image du contenu de son écoulement. Enfin, il serait intéressant de se pencher sur la possibilité de convertir le procédé batch développé dans ce travail en un procédé entièrement continu. Pour ce faire, le réacteur tubulaire exploité dans ce travail pour générer un flux continu de semences cristallines pourrait, par exemple, être utilisé pour ensemercer un second réacteur tubulaire au sein duquel la croissance de ces semences pourrait également être menée de manière continue.



## BIBLIOGRAPHIE

- [1] A. Mersmann, *Crystallization Technology Handbook*, 1st ed. New York: Marcel Dekker, 1995.
- [2] D. Erdemir, A. Y. Lee, and A. S. Myerson, "Nucleation of Crystals from Solution: Classical and Two-Step Models," *Accounts of Chemical Research*, vol. 42, pp. 621-629, 2009.
- [3] W. J. Genck, "Optimizing crystallizer scaleup," *Chemical Engineering Progress*, vol. 99, pp. 36-36, 2003.
- [4] A. S. Myerson, *Handbook of industrial crystallization*, 2nd ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 2002.
- [5] J. P. Klein, R. Boistelle, and J. Dugua, "Cristallisation industrielle : aspects pratiques," *Techniques de l'Ingénieur*, vol. J 2 788, pp. 1-32, 1994.
- [6] J. W. Mullin, *Crystallization*, 4th ed. Oxford: Elsevier Butterworth-Heinemann, 2001.
- [7] N. Variankaval, A. Cote, and M. Doherty, "From form to function: Crystallization of active pharmaceutical ingredients," *AIChE Journal*, vol. 54, pp. 1682-1688, 2008.
- [8] G. Towler and R. K. Sinnott, *Chemical Engineering Design: Principles, Practice and Economics of Plant and Process Design*, 1 ed. Amsterdam; Boston: Elsevier/Butterworth-Heinemann, 2007.
- [9] E. L. Paul, V. A. Atiemo-Obeng, and S. M. Kresta, *Handbook of industrial mixing: science and practice*, 1st ed. Hoboken, N.J.: Wiley-Interscience, 2004.
- [10] R. B. Bird, W. E. Stewart, and E. N. Lightfoot, *Transport phenomena*. New-York: John Wiley & Sons, 2007.
- [11] Y. Yi, "Scale-up and scale down of batch crystallization," Doctor of Philosophy in Chemical Engineering, Illinois Institute of Technology, Chicago, Illinois, 2004.
- [12] X. Y. Woo, R. B. H. Tan, and R. Braatz, "Developing a Systematic Design Approach to Tailor Crystal Size Distribution for Mixing-Sensitive Crystallization Processes," in *AIChE Annual Meeting 2006, Session #457*, San Francisco, CA, 2006, pp. 1-11.
- [13] C. Geisler, "Scale-up of the necessary power input in stirred vessels with suspensions," *The Chemical Engineering Journal*, vol. 51, pp. 29-39, 1993.
- [14] H.-H. Tung, E. L. Paul, M. Midler, and J. A. McCauley, *Crystallization of Organic Compounds: An Industrial Perspective*, 1 ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2009.
- [15] M. Levin, Ed., *Pharmaceutical Process Scale-Up (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)*. New York; Basel: Marcel Dekker, Inc., 2001, p.^pp. Pages.
- [16] X. Y. Woo, R. B. H. Tan, P. S. Chow, and R. D. Braatz, "Simulation of mixing effects in antisolvent crystallization using a coupled CFD-PDF-PBE approach," *Crystal Growth & Design*, vol. 6, pp. 1291-1303, 2006.
- [17] C. Cashell, D. Corcoran, and B. Hodnett, "Control of polymorphism and crystal size of L-glutamic acid in the absence of additives," *Journal of Crystal Growth*, vol. 273, pp. 258-265, 2004.
- [18] J. Baldyga and R. Pohorecki, "Turbulent Micromixing in Chemical Reactors - a Review," *Chemical Engineering Journal and the Biochemical Engineering Journal*, vol. 58, pp. 183-195, 1995.

- [19] T. Iwaki, O. Kashihara, and Y. Harano, "Effect of Agitation Rate on Primary Nucleation of L-Glutamic acid from its Aqueous Solution," *Memoirs of the Faculty of Engineering, Osaka City University*, vol. 24, pp. 187-193, 1983.
- [20] I. Liszi, M. Hasznos-Nezdei, and B. Farkas, "Effect of mixing on primary nucleation," *Hungarian Journal of Industrial Chemistry*, vol. 25, pp. 181-184, 1997.
- [21] A. Chianese, A. Contaldi, and B. Mazzarotta, "Primary nucleation of sodium perborate in aqueous solutions," *Journal of Crystal Growth*, vol. 78, pp. 279-290, 1986.
- [22] J. W. Mullin and K. Raven, "Influence of mechanical agitation on the nucleation of some aqueous salt solutions," *Nature*, vol. 195, pp. 35-38, 1962.
- [23] F. Puel, S. Veessler, and D. Mangin, "Cristallisation: aspects théoriques," *Techniques de l'Ingénieur*, vol. J 2 710, 2005.
- [24] M. Bauer, "Cristallisation et polymorphisme: Description du phénomène," *Techniques de l'Ingénieur*, vol. AF 3 640, 2004.
- [25] D. Kashchiev, *Nucleation : basic theory with applications*. Oxford: Butterworth Heinemann, 2000.
- [26] M. Bauer, "Cristallisation et polymorphisme: Applications pharmaceutiques et autres," *Techniques de l'Ingénieur*, vol. AF 3 642, 2004.
- [27] J. Bernstein, "Crystal Polymorphism," in *Engineering of Crystalline Materials Properties*, J. Novoa, D. Braga, and L. Addadi, Eds., ed Dordrecht: Springer, 2008, pp. 87-109.
- [28] H. G. Brittain, *Polymorphism in pharmaceutical solids*, 1st ed. New-York: Marcel Dekker, 1999.
- [29] P. T. Cardew and R. J. Davey, "The Kinetics of Solvent-Mediated Phase Transformations," *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences*, vol. 398, pp. 415-428, 1985.
- [30] D. Kashchiev and G. M. van Rosmalen, "Review: Nucleation in solutions revisited," *Crystal Research and Technology*, vol. 38, pp. 555-574, 2003.
- [31] K. Sato, "Polymorphic Transformations in Crystal-Growth," *Journal of Physics D-Applied Physics*, vol. 26, pp. B77-B84, 1993.
- [32] T. R. Kutty and J. A. K. Tareen, *Fundamentals of Crystal Chemistry*, 1st ed. Andhra Pradesh: Universities Press, 2001.
- [33] W. Beckmann, *Crystallization: Basic Concepts and Industrial Applications*. Weinheim: Wiley-VCH, 2013.
- [34] X. Ni and A. Liao, "Effects of mixing, seeding, material of baffles and final temperature on solution crystallization of l-glutamic acid in an oscillatory baffled crystallizer," *Chemical Engineering Journal*, vol. 156, pp. 226-233, 2010.
- [35] P. Barrett, B. Smith, J. Worlitschek, V. Bracken, B. O'Sullivan, and D. O'Grady, "A Review of the Use of Process Analytical Technology for the Understanding and Optimization of Production Batch Crystallization Processes," *Organic Process Research & Development*, vol. 9, pp. 348-355, 2005.
- [36] L. Zhou, X. Zhu, and R. D. Braatz, "Controlled seeding from multiple micromixers for tailoring the product size distribution in a semi-continuous crystallizer design," in *American Control Conference*, Chicago, IL, USA, 2015, pp. 4295-4300.
- [37] E. D. Sloan and C. A. Koh, *Clathrate hydrates of natural gases*, 3rd ed. Boca Raton, FL CRC Press/Taylor & Francis, 2008.
- [38] S. Thomas, "Review of ways to transport natural gas energy from countries which do not need the gas for domestic use," *Energy*, vol. 28, pp. 1461-1477, 2003.

- [39] W. Hao, J. Wang, S. Fan, and W. Hao, "Evaluation and analysis method for natural gas hydrate storage and transportation processes," *Energy Conversion and Management*, vol. 49, pp. 2546-2553, 2008.
- [40] J. Javanmardi, K. Nasrifar, S. H. Najibi, and M. Moshfeghian, "Economic evaluation of natural gas hydrate as an alternative for natural gas transportation," *Applied Thermal Engineering*, vol. 25, pp. 1708-1723, 2005.
- [41] A. Eslamimanesh, A. H. Mohammadi, D. Richon, P. Naidoo, and D. Ramjugernath, "Application of gas hydrate formation in separation processes: A review of experimental studies," *The Journal of Chemical Thermodynamics*, vol. 46, pp. 62-71, 2012.
- [42] P. Englezos, N. Kalogerakis, P. Dholabhai, and P. Bishnoi, "Kinetics of formation of methane and ethane gas hydrates," *Chemical Engineering Science*, vol. 42, pp. 2647-2658, 1987.
- [43] K. Momma, T. Ikeda, K. Nishikubo, N. Takahashi, C. Honma, M. Takada, *et al.*, "New silica clathrate minerals that are isostructural with natural gas hydrates," *Nature Communications*, vol. 2, pp. 1-7, 2011.
- [44] S. Subramanian, A. Ballard, R. Kini, S. Dec, and E. Sloan, "Structural transitions in methane+ ethane gas hydrates—Part I: upper transition point and applications," *Chemical Engineering Science*, vol. 55, pp. 5763-5771, 2000.
- [45] D. Kashchiev, "Driving force for crystallization of gas hydrates," *Journal of Crystal Growth*, vol. 241, pp. 220-230, 2002.
- [46] D. Kashchiev, "Induction time in crystallization of gas hydrates," *Journal of Crystal Growth*, vol. 250, pp. 499-515, 2003.
- [47] A. K. Sum, C. A. Koh, and E. D. Sloan, "Clathrate Hydrates: From Laboratory Science to Engineering Practice," *Industrial & Engineering Chemistry Research*, vol. 48, pp. 7457-7465, 2009.
- [48] P. Skovborg, H. J. Ng, P. Rasmussen, and U. Mohn, "Measurement of induction times for the formation of methane and ethane gas hydrates," *Chemical Engineering Science*, vol. 48, pp. 445-453, 1993.
- [49] A. Vysniauskas and P. R. Bishnoi, "A kinetic study of methane hydrate formation," *Chemical Engineering Science*, vol. 38, pp. 1061-1072, 1983.
- [50] D. Kashchiev, "Nucleation of gas hydrates," *Journal of Crystal Growth*, vol. 243, pp. 476-489, 2002.
- [51] C. P. Ribeiro Jr and P. L. C. Lage, "Modelling of hydrate formation kinetics: State-of-the-art and future directions," *Chemical Engineering Science*, vol. 63, pp. 2007-2034, 2008.
- [52] M. Malegaonkar, P. Dholabhai, and P. Bishnoi, "Kinetics of carbon dioxide and methane hydrate formation," *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, vol. 75, pp. 1090-1099, 1997.
- [53] S. Hashemi, A. Macchi, and P. Servio, "Gas hydrate growth model in a semibatch stirred tank reactor," *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 46, pp. 5907-5912, 2007.
- [54] S. Bergeron and P. Servio, "Reaction rate constant of propane hydrate formation," *Fluid Phase Equilibria*, vol. 265, pp. 30-36, 2008.
- [55] J. M. Herri, J. S. Pic, F. GRUY, and M. Cournil, "Methane hydrate crystallization mechanism from in-situ particle sizing," *AIChE Journal*, vol. 45, pp. 590-602, 2006.
- [56] M. Mork and J. S. Gudmundsson, "Hydrate formation rate in a continuous stirred tank reactor: Experimental results and Bubble-to-Crystal model," presented at the 4th International Conference on Gas Hydrates, Yokohama, 2002.

- [57] C.-G. Xu and X.-S. Li, "Research progress of hydrate-based CO<sub>2</sub> separation and capture from gas mixtures," *RSC Advances*, vol. 4, pp. 18301-18316, 2014.
- [58] Y. Wang, X. Lang, and S. Fan, "Hydrate capture CO<sub>2</sub> from shifted synthesis gas, flue gas and sour natural gas or biogas," *Journal of Energy Chemistry*, vol. 22, pp. 39-47, 2013.
- [59] J. Yoslim, P. Linga, and P. Englezos, "Enhanced growth of methane–propane clathrate hydrate crystals with sodium dodecyl sulfate, sodium tetradecyl sulfate, and sodium hexadecyl sulfate surfactants," *Journal of Crystal Growth*, vol. 313, pp. 68-80, 2010.
- [60] X. Lang, S. Fan, and Y. Wang, "Intensification of methane and hydrogen storage in clathrate hydrate and future prospect," *Journal of Natural Gas Chemistry*, vol. 19, pp. 203-209, 2010.
- [61] Y.-T. Seo, S.-P. Kang, S. Lee, and H. Lee, "Experimental measurements of hydrate phase equilibria for carbon dioxide in the presence of THF, Propylene Oxide, and 1,4-Dioxane," *Journal of Chemical & Engineering Data*, vol. 53, pp. 2833-2837, 2008.
- [62] Y. Mori, "Recent advances in hydrate-based technologies for natural gas storage—a review," *Journal of Chemical Industry and Engineering*, vol. 54, pp. 1-17, 2003.
- [63] W. Ke and T. M. Svartaas, "Effects of stirring and cooling on methane hydrate formation in a high-pressure isochoric cell," in *7th International Conference on Gas Hydrates (ICGH 2011)*, Edimburgh, 2011.
- [64] Y. He, E. S. J. Rudolph, P. L. J. Zitha, and M. Golombok, "Kinetics of CO<sub>2</sub> and methane hydrate formation: An experimental analysis in the bulk phase," *Fuel*, vol. 90, pp. 272-279, 2011.
- [65] M. Clarke and P. Bishnoi, "Determination of the intrinsic kinetics of CO<sub>2</sub> gas hydrate formation using in situ particle size analysis," *Chemical Engineering Science*, vol. 60, pp. 695-709, 2005.
- [66] J. Happel, M. A. Hnatow, and H. Meyer, "The study of separation of nitrogen from methane by hydrate formation using a novel apparatus," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 715, pp. 412-424, 1994.
- [67] L. Ni and Z. Jingde, "Characteristics of CO<sub>2</sub> hydrate production with mechanical enhancement," in *International Conference on Computer Distributed Control and Intelligent Environmental Monitoring (CDCIEM)*, Changsha, 2011, pp. 1445-1448.
- [68] D. Yang, L. A. Le, R. J. Martinez, R. P. Currier, D. F. Spencer, and G. Deppe, "Heat Transfer During CO<sub>2</sub> Hydrate Formation in a Continuous Flow Reactor," *Energy & fuels*, vol. 22, pp. 2649-2659, 2008.
- [69] A. A. C. M. Beenackers and W. P. M. Van Swaaij, "Mass transfer in gas—liquid slurry reactors," *Chemical Engineering Science*, vol. 48, pp. 3109-3139, 2001.
- [70] T. Moucha, V. Linek, and E. Prokopová, "Gas hold-up, mixing time and gas–liquid volumetric mass transfer coefficient of various multiple-impeller configurations: Rushton turbine, pitched blade and techmix impeller and their combinations," *Chemical Engineering Science*, vol. 58, pp. 1839-1846, 2003.
- [71] S. Bhattacharya, D. Hebert, and S. M. Kresta, "Air Entrainment in Baffled Stirred Tanks," *Chemical Engineering Research and Design*, vol. 85, pp. 654-664, 2007.
- [72] F. Wang, S.-J. Luo, S.-F. Fu, Z.-Z. Jia, M. Dai, C.-S. Wang, *et al.*, "Methane hydrate formation with surfactants fixed on the surface of polystyrene nanospheres," *J. Mater. Chem. A*, vol. 3, pp. 8316-8323, 2015.
- [73] S. M. Kim, J. D. Lee, H. J. Lee, E. K. Lee, and Y. Kim, "Gas hydrate formation method to capture the carbon dioxide for pre-combustion process in IGCC plant," *International Journal of Hydrogen Energy*, vol. 36, pp. 1115-1121, 2010.

- [74] X.-S. Li, C.-G. Xu, Z.-Y. Chen, and H.-J. Wu, "Hydrate-based pre-combustion carbon dioxide capture process in the system with tetra-n-butyl ammonium bromide solution in the presence of cyclopentane," *Energy*, vol. 36, pp. 1394-1403, 2011.
- [75] S. Sun, "Dynamics Research on Natural Gas Storage and Transportation by Gas Hydrates," in *Power and Energy Engineering Conference, 2009. APPEEC 2009. Asia-Pacific*, Wuhan, 2009, pp. 1-4.
- [76] B. Shu, X. Ma, K. Guo, and J. Li, "Influences of different types of magnetic fields on HCFC-141b gas hydrate formation processes," *Science in China Series B: Chemistry*, vol. 47, pp. 428-433, 2004.
- [77] S. Dai, J. Y. Lee, and J. C. Santamarina, "Hydrate nucleation in quiescent and dynamic conditions," *Fluid Phase Equilibria*, vol. 378, pp. 107-112, 2014.
- [78] L. Jensen, K. Thomsen, and N. Vonsolms, "Propane hydrate nucleation: Experimental investigation and correlation," *Chemical Engineering Science*, vol. 63, pp. 3069-3080, 2008.
- [79] P. Linga, N. Daraboina, J. A. Ripmeester, and P. Englezos, "Enhanced rate of gas hydrate formation in a fixed bed column filled with sand compared to a stirred vessel," *Chemical Engineering Science*, vol. 68, pp. 617-623, 2012.
- [80] W. Hao, J. Wang, S. Fan, and W. Hao, "Study on methane hydration process in a semi-continuous stirred tank reactor," *Energy Conversion and Management*, vol. 48, pp. 954-960, 2007.
- [81] D. Y. C. Leung, G. Caramanna, and M. M. Maroto-Valer, "An overview of current status of carbon dioxide capture and storage technologies," *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, vol. 39, pp. 426-443, 2014.
- [82] B. Metz, O. Davidson, H. Coninck, L. Manuela, and L. Meyer, "Carbon dioxide capture and storage," *IPCC Special Report*, 2006.
- [83] S. Fan, S. Li, J. Wang, X. Lang, and Y. Wang, "Efficient capture of CO<sub>2</sub> from simulated flue gas by formation of TBAB or TBAF semiclathrate hydrates," *Energy & fuels*, vol. 23, pp. 4202-4208, 2009.
- [84] D. Aaron and C. Tsouris, "Separation of CO<sub>2</sub> from flue gas: a review," *Separation Science and Technology*, vol. 40, pp. 321-348, 2005.
- [85] D. Yang, L. A. Le, R. J. Martinez, R. P. Currier, and D. F. Spencer, "Kinetics of CO<sub>2</sub> hydrate formation in a continuous flow reactor," *Chemical Engineering Journal*, vol. 172, pp. 144-157, 2011.
- [86] E. D. Sloan, "Fundamental principles and applications of natural gas hydrates.," *Nature*, vol. 426, pp. 353-363, 2003.
- [87] P. Babu, P. Linga, R. Kumar, and P. Englezos, "A review of the hydrate based gas separation (HBGS) process for carbon dioxide pre-combustion capture," *Energy*, vol. 85, pp. 261-279, 2015.
- [88] P. Englezos and J. D. Lee, "Gas hydrates: A cleaner source of energy and opportunity for innovative technologies," *Korean Journal of Chemical Engineering*, vol. 22, pp. 671-681, 2005.
- [89] S. Lee, L. Liang, D. Riestenberg, O. R. West, C. Tsouris, and E. Adams, "CO<sub>2</sub> hydrate composite for ocean carbon sequestration.," *Environ. Sci. Technol*, vol. 37, pp. 3701-3708, 2003.
- [90] S. Hashemi, A. Macchi, S. Bergeron, and P. Servio, "Prediction of methane and carbon dioxide solubility in water in the presence of hydrate," *Fluid Phase Equilibria*, vol. 246, pp. 131-136, 2006.

- [91] A. Valtz, A. Chapoy, C. Coquelet, P. Paricaud, and D. Richon, "Vapour–liquid equilibria in the carbon dioxide–water system, measurement and modelling from 278.2 to 318.2K," *Fluid Phase Equilibria*, vol. 226, pp. 333-344, 2004.
- [92] S.-P. Kang and H. Lee, "Recovery of CO<sub>2</sub> from Flue Gas Using Gas Hydrate: Thermodynamic Verification through Phase Equilibrium Measurements," *Environ. Sci. Technol*, vol. 34, pp. 4397-4400, 2000.
- [93] S. Bergeron and P. Servio, "CO<sub>2</sub> and CH<sub>4</sub> mole fraction measurements during hydrate growth in a semi-batch stirred tank reactor and its significance to kinetic modeling," *Fluid Phase Equilibria*, vol. 276, pp. 150-155, 2009.
- [94] S. Bergeron and P. Servio, "Reaction rate constant of CO<sub>2</sub> hydrate formation and verification of old premises pertaining to hydrate growth kinetics," *Aiche Journal*, vol. 54, pp. 2964-2970, 2008.
- [95] J.-P. Torr , C. Dicharry, M. Ricaurte, D. Daniel-David, and D. Broseta, "CO<sub>2</sub> capture by hydrate formation in quiescent conditions: In search of efficient kinetic additives," *Energy Procedia*, vol. 4, pp. 621-628, 2011.
- [96] M. M. Mooijer-van den Heuvel, R. Witteman, and C. J. Peters, "Phase behaviour of gas hydrates of carbon dioxide in the presence of tetrahydropyran, cyclobutanone, cyclohexane and methylcyclohexane," *Fluid Phase Equilibria*, vol. 182, pp. 97-110, 2001.
- [97] A. Kumar, T. Sakpal, P. Linga, and R. Kumar, "Influence of contact medium and surfactants on carbon dioxide clathrate hydrate kinetics," *Fuel*, vol. 105, pp. 664-671, 2013.
- [98] P. Linga, R. Kumar, J. D. Lee, J. A. Ripmeester, and P. Englezos, "A new apparatus to enhance the rate of gas hydrate formation: Application to capture of carbon dioxide," *International Journal of Greenhouse Gas Control*, vol. 4, pp. 630-637, 2010.
- [99] S. Hashemi, A. Macchi, and P. Servio, "Gas–liquid mass transfer in a slurry bubble column operated at gas hydrate forming conditions," *Chemical Engineering Science*, vol. 64, pp. 3709-3716, 2009.
- [100] C.-G. Xu, J. Cai, X.-S. Li, Q.-N. Lv, Z.-Y. Chen, and H.-W. Deng, "Integrated Process Study on Hydrate-Based Carbon Dioxide Separation from Integrated Gasification Combined Cycle (IGCC) Synthesis Gas in Scaled-Up Equipment," *Energy & Fuels*, vol. 26, pp. 6442-6448, 2012.
- [101] F. Rossi, M. Filippini, and B. Castellani, "Investigation on a novel reactor for gas hydrate production," *Applied Energy*, vol. 99, pp. 167-172, 2012.
- [102] P. Szymcek, S. D. McCallum, P. Taboada-Serrano, and C. Tsouris, "A pilot-scale continuous-jet hydrate reactor," *Chemical Engineering Journal*, vol. 135, pp. 71-77, 2008.
- [103] L. Fradette, G. Thom , P. A. Tanguy, and K. Takenaka, "Power and Mixing Time Study Involving a Maxblend® Impeller with Viscous Newtonian and Non-Newtonian Fluids," *Chemical Engineering Research and Design*, vol. 85, pp. 1514-1523, 2007.
- [104] A. Hidalgo-Mill n, R. Zenit, C. Palacios, R. Yatomi, H. Horiguchi, P. A. Tanguy, *et al.*, "On the hydrodynamics characterization of the straight Maxblend® impeller with Newtonian fluids," *Chemical Engineering Research and Design*, vol. 90, pp. 1117-1128, 2012.
- [105] Y. Guntzburger, A. Fontaine, L. Fradette, and F. Bertrand, "An experimental method to evaluate global pumping in a mixing system: Application to the Maxblend™ for Newtonian and non-Newtonian fluids," *Chemical Engineering Journal*, vol. 214, pp. 394-406, 2013.

- [106] N. Dohi, T. Takahashi, K. Minekawa, and Y. Kawase, "Power consumption and solid suspension performance of large-scale impellers in gas-liquid-solid three-phase stirred tank reactors," *Chemical Engineering Journal*, vol. 97, pp. 103-114, 2004.
- [107] V. Stobiac, L. Fradette, P. A. Tanguy, and F. Bertrand, "Pumping characterisation of the maxblend impeller for Newtonian and strongly non-Newtonian fluids," *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, vol. 92, pp. 729-741, 2014.
- [108] R. Yatomi, K. Takenaka, K. Takahashi, and P. A. Tanguy, "Mass-transfer characteristics by surface aeration of large paddle impeller: Application to a polymerization reactor with liquid level change," *Chemical Engineering Research and Design*, vol. 86, pp. 1345-1349, 2008.
- [109] P. M. Armenante and E. U. Nagamine, "Effect of low off-bottom impeller clearance on the minimum agitation speed for complete suspension of solids in stirred tanks," *Chemical Engineering Science*, vol. 53, pp. 1757-1775, 1997.
- [110] P. R. Bishnoi and V. Natarajan, "Formation and decomposition of gas hydrates," *Fluid Phase Equilibria*, vol. 117, pp. 168-177, 1996.
- [111] L. W. Diamond and N. N. Akinfiev, "Solubility of CO<sub>2</sub> in water from -1.5 to 100 °C and from 0.1 to 100 MPa: evaluation of literature data and thermodynamic modelling," *Fluid Phase Equilibria*, vol. 208, pp. 265-290, 2003.
- [112] P. N. Sharratt, "Handbook of Batch Process Design," ed. Dordrecht: Springer Netherlands, 1997.
- [113] M. Matsuoka and J. Garside, "Non-isothermal effectiveness factors and the role of heat transfer in crystal growth from solutions and melts," *Chemical Engineering Science*, vol. 46, pp. 183-192, 1991.
- [114] A. Delahaye, L. Fournaison, S. Marinha, I. Chatti, J. P. Petit, D. Dalmazzone, *et al.*, "Effect of THF on equilibrium pressure and dissociation enthalpy of CO<sub>2</sub> hydrates applied to secondary refrigeration," *Industrial & Engineering Chemistry Research*, vol. 45, pp. 391-397, 2006.
- [115] M. C. Martinez, D. Dalmazzone, W. Furst, A. Delahaye, and L. Fournaison, "Thermodynamic properties of THF + CO<sub>2</sub> hydrates in relation with refrigeration applications," *AIChE Journal*, vol. 54, pp. 1088-1095, 2008.
- [116] P. Englezos, "Clathrate hydrates," *Industrial & Engineering Chemistry Research*, vol. 32, pp. 1251-1274, 1993.
- [117] I. Chatti, A. Delahaye, L. Fournaison, and J.-P. Petit, "Benefits and drawbacks of clathrate hydrates: a review of their areas of interest," *Energy Conversion and Management*, vol. 46, pp. 1333-1343, 2005.
- [118] L. Jensen, K. Thomsen, and N. von Solms, "Inhibition of Structure I and II Gas Hydrates using Synthetic and Biological Kinetic Inhibitors," *Energy & fuels*, vol. 25, pp. 17-23, 2011.
- [119] C. D. Andereck, S. S. Liu, and H. L. Swinney, "Flow regimes in a circular Couette system with independently rotating cylinders," *Journal of Fluid Mechanics*, vol. 164, pp. 155-183, 1986.
- [120] S. J. Curran and R. A. Black, "Quantitative experimental study of shear stresses and mixing in progressive flow regimes within annular-flow bioreactors," *Chemical Engineering Science*, vol. 59, pp. 5859-5868, 2004.
- [121] S. J. Curran and R. A. Black, "Oxygen transport and cell viability in an annular flow bioreactor: Comparison of laminar Couette and Taylor-vortex flow regimes," *Biotechnology and Bioengineering*, vol. 89, pp. 766-774, 2005.

- [122] E. Guyon, J. P. Hulin, L. Petit, and C. D. Mitescu, *Physical hydrodynamics*, 1st ed. Oxford: Oxford University Press, 2001.
- [123] S. J. Curran and R. A. Black, "Taylor-Vortex Bioreactors for Enhanced Mass Transport," in *Bioreactors for Tissue Engineering*, J. Chaudhuri and M. Al-Rubeai, Eds., 1st ed Berlin/Heidelberg: Springer Netherlands, 2005, pp. 47-85.
- [124] M. Akrap, N. Kuzmanić, and J. Prlić-Kardum, "Effect of mixing on the crystal size distribution of borax decahydrate in a batch cooling crystallizer," *Journal of Crystal Growth*, vol. 312, pp. 3603–3608, 2010.
- [125] K. Liang, G. White, D. Wilkinson, L. Ford, K. Roberts, and W. Wood, "Examination of the process scale dependence of L-glutamic acid batch crystallized from supersaturated aqueous solutions in relation to reactor hydrodynamics," *Industrial Engineering Chemistry Research*, vol. 43, pp. 1227-1234, 2004.
- [126] J. Liu and Å. C. Rasmuson, "Influence of Agitation and Fluid Shear on Primary Nucleation in Solution," *Crystal Growth & Design*, vol. 13, pp. 4385-4394, 2013.
- [127] J. McLeod, A. Paterson, J. Bronlund, and J. Jones, "Nucleation of Alpha lactose monohydrate induced using flow through a venturi orifice," *Journal of Crystal Growth*, vol. 312, pp. 800-807, 2009.
- [128] N. A. Mitchell, P. J. Frawley, and C. T. Ó'Ciardhá, "Nucleation kinetics of paracetamol-ethanol solutions from induction time experiments using Lasentec FBRM®," *Journal of Crystal Growth*, vol. 321, pp. 91-99, 2011.
- [129] J. Nývlt, J. Skřivánek, J. Gottfried, and J. Křičková, "Über kristallisation XIX. Einfluss der durchmischung auf die breite der metastabilen zone," *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, vol. 31, pp. 2127-2136, 1966.
- [130] R. Allen, C. Valeriani, S. Tanase-Nicola, P. Ten Wolde, and D. Frenkel, "Homogeneous nucleation under shear in a two-dimensional Ising model: Cluster growth, coalescence, and breakup," *The Journal of chemical physics*, vol. 129, pp. 134704(1-11), 2008.
- [131] L. Shmidt and J. Shmidt, "Mechanism of crystallization in agitated solutions," *Chemical Engineering Communications*, vol. 36, pp. 233-250, 1985.
- [132] D. Reguera and J. M. Rubí, "Homogeneous nucleation in inhomogeneous media. II. Nucleation in a shear flow," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 119, pp. 9888-9893, 2003.
- [133] R. Gray, P. Warren, S. Chynoweth, Y. Michopoulos, and G. Pawley, "Crystallization of molecular liquids through shear-induced nucleation," *Proc. R. Soc. Lond. A*, vol. 448, pp. 113-120, 1995.
- [134] S. S. Kadam, H. J. M. Kramer, and J. H. ter Horst, "Combination of a Single Primary Nucleation Event and Secondary Nucleation in Crystallization Processes," *Crystal Growth & Design*, vol. 11, pp. 1271-1277, 2011.
- [135] S. S. Kadam, S. A. Kulkarni, R. C. Ribera, A. I. Stankiewicz, J. H. ter Horst, and H. J. M. Kramer, "A new view on the metastable zone width during cooling crystallization," *Chemical Engineering Science*, vol. 72, pp. 10-19, 2012.
- [136] P. J. Rensing, M. W. Liberatore, C. A. Koh, and E. D. Sloan, "Rheological Investigation of Hydrates Slurries," in *6th International Conference on Gas Hydrates (ICGH 2008)*, Vancouver, British Columbia, Canada, 2008.
- [137] R. Camargo, T. Palermo, A. Siquin, and P. Glenat, "Rheological Characterization of Hydrate Suspensions in Oil Dominated Systems," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 912, pp. 906-916, 2000.



- [138] E. B. Webb, P. J. Rensing, C. A. Koh, E. D. Sloan, A. K. Sum, and M. W. Liberatore, "High Pressure Rheology of Hydrate Slurries Formed From Water-in-Oil Emulsions," *Energy & fuels*, vol. 26, pp. 3504–3509, 2012.
- [139] R. B. Schüller, M. Tande, and H.-K. Kvandal, "Rheological hydrate detection and characterization," *Annual Transactions of the Nordic Rheology Society*, vol. 13, pp. 83–90, 2005.
- [140] M. Cassanello, F. Larachi, A. Laurent, G. Wild, and N. Midoux, "Gas-liquid mass transfer in high pressure trickle-bed reactors: Experiments and modelling," in *International Symposium on High Pressure Chemical Engineering*, Zürich, Switzerland, 1996, pp. 493–498.
- [141] J. R. Méndez del Río and R. W. Rousseau, "Batch and tubular-batch crystallization of paracetamol: Crystal size distribution and polymorph formation," *Crystal Growth & Design*, vol. 6, pp. 1407–1414, 2006.
- [142] M. O. Besenhard, R. Hohl, A. Hodzic, R. J. P. Eder, and J. G. Khinast, "Modeling a seeded continuous crystallizer for the production of active pharmaceutical ingredients," *Crystal Research and Technology*, vol. 49, pp. 92–108, 2014.
- [143] Y. Cui, J. J. Jaramillo, T. Stelzer, and A. S. Myerson, "Statistical Design of Experiment on Contact Secondary Nucleation as a Means of Creating Seed Crystals for Continuous Tubular Crystallizers," *Org. Process Res. Dev.*, vol. 19, pp. 1101–1108, 2015.
- [144] Koswara and Z. K. Nagy, "Anti-Fouling Control of Plug-Flow Crystallization via Heating and Cooling Cycle," in *9th International Symposium on Advanced Control of Chemical Processes*, Whistler, British Columbia, Canada, 2015, pp. 1–6.
- [145] X. Y. Woo, R. B. H. Tan, and R. D. D. Braatz, "Precise tailoring of the crystal size distribution by controlled growth and continuous seeding from impinging jet crystallizers," *CrystEngComm*, vol. 13, p. 2006, 2011.
- [146] M. Midler, E. L. Paul, E. F. Whittington, M. Futran, P. D. Liu, J. Hsu, *et al.*, "Crystallization method to improve crystal structure and size. US Patent 5314506 A.," USA Patent, 1994.
- [147] S. Ferguson, G. Morris, H. Hao, M. Barrett, and B. Glennon, "In-situ monitoring and characterization of plug flow crystallizers," *Chemical Engineering Science*, vol. 77, pp. 105–111, 2012.
- [148] A. J. Mahajan and D. J. Kirwan, "Micromixing effects in a two-impinging-jets precipitator," *AIChE Journal*, vol. 42, pp. 1801–1814, 1996.
- [149] D. L. Marchisio, L. Rivautella, and A. A. Barresi, "Design and scale-up of chemical reactors for nanoparticle precipitation," *AIChE Journal*, vol. 52, pp. 1877–1887, 2006.
- [150] S. Ferguson, G. Morris, H. Hao, M. Barrett, and B. Glennon, "Automated self seeding of batch crystallizations via plug flow seed generation," *Chemical Engineering Research and Design*, vol. 92, pp. 2534–2541, 2014.
- [151] M. Jiang, M. H. Wong, Z. Zhu, J. Zhang, L. Zhou, K. Wang, *et al.*, "Towards achieving a flat-top crystal size distribution by continuous seeding and controlled growth," *Chemical Engineering Science*, vol. 77, pp. 2–9, 2012.
- [152] M. Jiang, C. Gu, and R. D. Braatz, "Understanding temperature-induced primary nucleation in dual impinging jet mixers," *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, vol. 97, pp. 187–194, 2015.
- [153] D. Stoye, "Solvents," in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 7th ed Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag, 2000.

- [154] R. Fuchs, "Heat capacities of some liquid aliphatic, alicyclic, and aromatic esters at 298.15 K," *The Journal of Chemical Thermodynamics*, vol. 11, pp. 959-961, 1979.
- [155] "Thermal conductivity graphs for C5 to C7 compounds," in *Handbook of Thermal Conductivity*. vol. 2, L. Y. Carl, Ed., ed Houston: Gulf Professional Publishing, 1995, pp. 1-367.
- [156] J. Nývlt, R. Rychlý, J. Gottfried, and J. Wurzelová, "Metastable zone-width of some aqueous solutions," *Journal of Crystal Growth*, vol. 6, pp. 151-162, 1970.
- [157] J. Liu, M. Svärd, and Å. C. Rasmuson, "Influence of Agitation on Primary Nucleation in Stirred Tank Crystallizers," *Crystal Growth & Design*, vol. 15, pp. 4177-4184, 2015.
- [158] C. Forsyth, P. A. Mulheran, C. Forsyth, M. D. Haw, I. S. Burns, and J. Sefcik, "Influence of Controlled Fluid Shear on Nucleation Rates in Glycine Aqueous Solutions," *Crystal Growth & Design*, vol. 15, pp. 94-102, 2015.
- [159] J. Liu, M. Svärd, and Å. C. Rasmuson, "Influence of Agitation and Fluid Shear on Nucleation of m-Hydroxybenzoic Acid Polymorphs," *Crystal Growth & Design*, vol. 14, pp. 5521-5531, 2014.
- [160] A. Penkova, W. Pan, F. Hodjaoglu, and P. G. Vekilov, "Nucleation of Protein Crystals under the Influence of Solution Shear Flow," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1077, pp. 214-231, 2006.
- [161] J. V. Parambil, M. Schaepertoens, D. R. Williams, and J. Y. Y. Heng, "Effects of Oscillatory Flow on the Nucleation and Crystallization of Insulin," *Crystal Growth & Design*, vol. 11, pp. 4353-4359, 2011.
- [162] S. Teychene and B. Biscans, "Nucleation Kinetics of Polymorphs: Induction Period and Interfacial Energy Measurements," *Crystal Growth & Design*, vol. 8, pp. 1133-1139, 2008.
- [163] C. Sudha and K. Srinivasan, "Supersaturation dependent nucleation control and separation of mono, ortho and unstable polymorphs of paracetamol by swift cooling crystallization technique," *CrystEngComm*, vol. 15, p. 1914, 2013.
- [164] B. Rimez, B. Haut, and B. Scheid, "Development of a continuous "self-seeding" microfluidic crystallization device for active pharmaceutical ingredients," in *21st international workshop on Industrial Crystallization*, Rouen, France, 2014.

**ANNEXE A - FORMATION D'HYDRATES DE DIOXYDE DE CARBONE  
EN CUVE AGITÉE (CHAPITRE 4) : RÉSULTATS RELATIFS À  
L'ÉVOLUTION TEMPORELLE DE LA TEMPÉRATURE DU CŒUR DE  
LA PHASE LIQUIDE ET DU NOMBRE TOTAL DE MOLES DE CO<sub>2</sub>  
CONSOMMÉES POUR L'ENSEMBLE DES CONDITIONS  
EXPÉRIMENTALES EXAMINÉES**

Cette annexe présente les résultats relatifs à l'évolution temporelle de la température du cœur de la phase liquide,  $T_{bulk}$  [°C], et du nombre total de moles de CO<sub>2</sub> consommées (« courbe de consommation ») pour l'ensemble des conditions expérimentales examinées, i.e. pour les trois mobiles d'agitation utilisés, aux trois vitesses de rotations auxquelles ils ont respectivement été opérés (Figures A.1-A.18, deux expériences par condition expérimentale). Comme expliqué au point 4.4.1, ces courbes peuvent être décomposées en deux parties. Pour rappel, la première partie peut être associée à la phase d'absorption du CO<sub>2</sub> gazeux dans la phase liquide consécutive à l'augmentation de la pression dans la cuve au temps zéro et la deuxième partie peut être associée à la croissance des particules d'hydrates de gaz (« Gas hydrate particle growth »). Il est important de noter que la grande majorité des courbes de consommation présentées ne capture pas exactement l'évolution temporelle du nombre total de moles de CO<sub>2</sub> consommées dans la cuve. En effet, bien souvent, au début de la phase d'absorption mentionnée ci-dessus, durant une période plus ou moins longue dépendante des conditions expérimentales utilisées, le débitmètre utilisé dans ce travail sature à une valeur égale à la limite supérieure de son étendue de mesure et ne fournit donc pas une mesure correspondant à la consommation réelle en gaz. Cependant, l'allure générale de la courbe de consommation permet, dans la plupart des cas, de distinguer aisément ses deux parties. De plus, cette « saturation » du débitmètre n'est jamais observée lors de la phase de croissance des particules d'hydrate de gaz et les taux de consommation mesurés (pente de la courbe de consommation) durant cette phase peuvent donc être considérés comme correspondant à la consommation réelle.

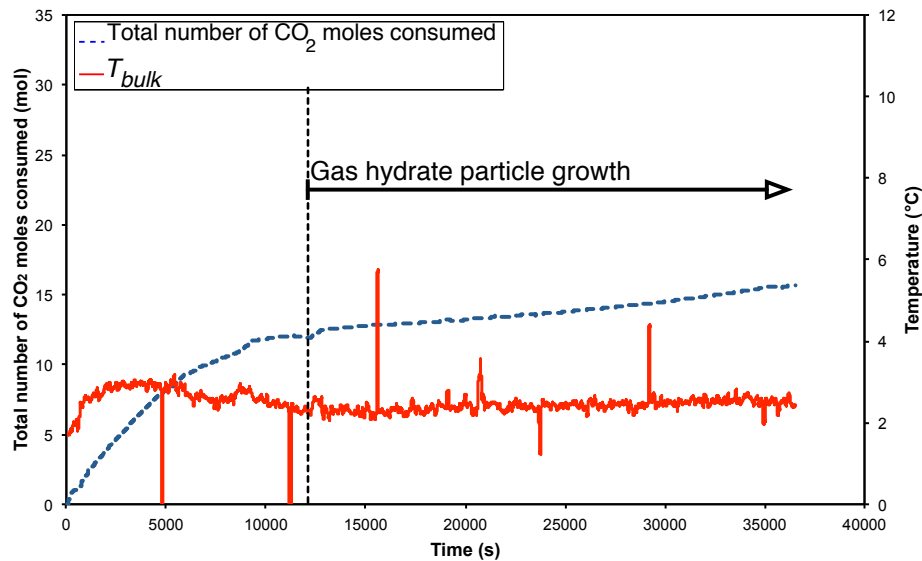
**PBTD - 400rpm**

Figure A.1 – Évolutions temporelles de  $T_{bulk}$  et du nombre total de moles de CO<sub>2</sub> consommées dans la cuve agitée, obtenues pour la première expérience de formation d'hydrates de CO<sub>2</sub> réalisée avec la PBTD à 400 rpm ( $\epsilon_m = 0.33$  W/kg).

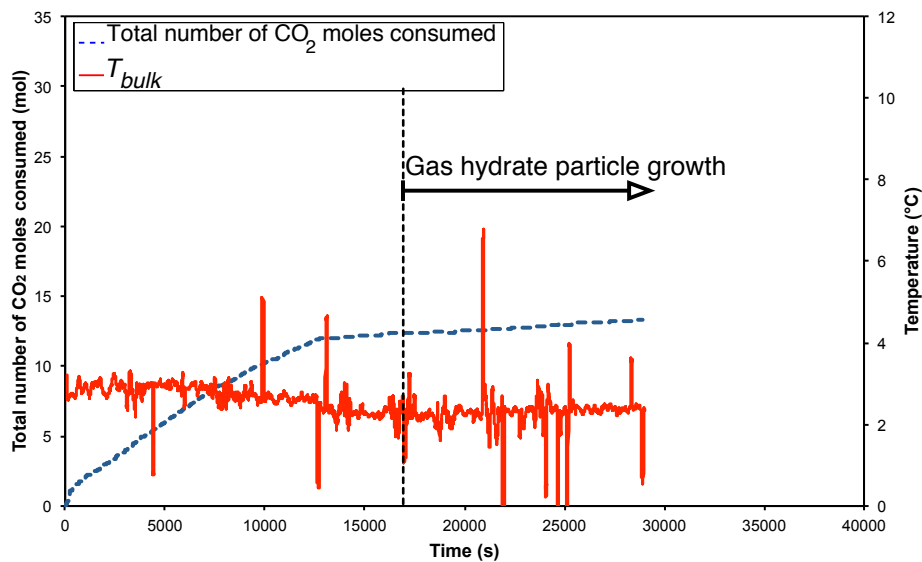


Figure A.2 – Évolutions temporelles de  $T_{bulk}$  et du nombre total de moles de CO<sub>2</sub> consommées dans la cuve agitée, obtenues pour la seconde expérience de formation d'hydrates de CO<sub>2</sub> réalisée avec la PBTD à 400 rpm ( $\epsilon_m = 0.33$  W/kg).

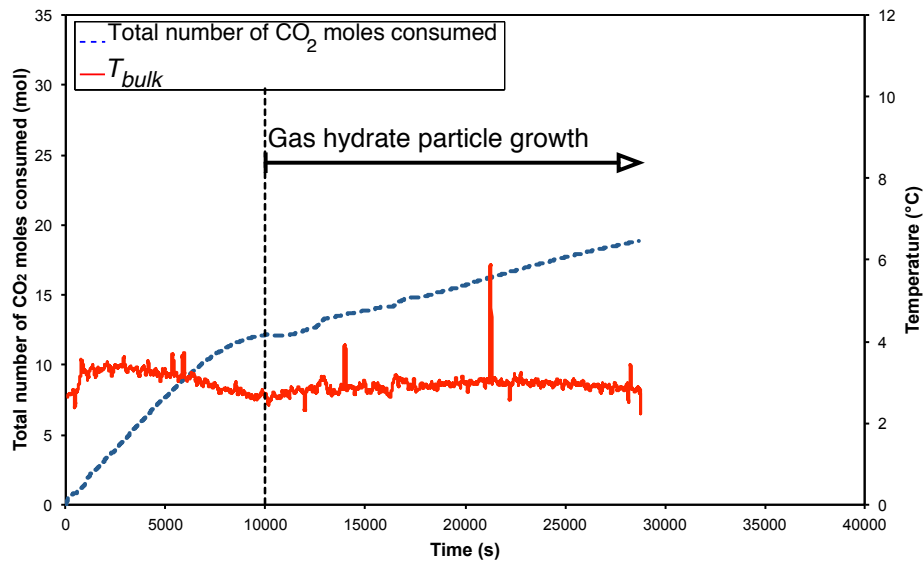
**PBTD - 500rpm**

Figure A.3 – Évolutions temporelles de  $T_{bulk}$  et du nombre total de moles de CO<sub>2</sub> consommées dans la cuve agitée, obtenues pour la première expérience de formation d'hydrates de CO<sub>2</sub> réalisée avec la PBTD à 500 rpm ( $\epsilon_m = 0.52$  W/kg).

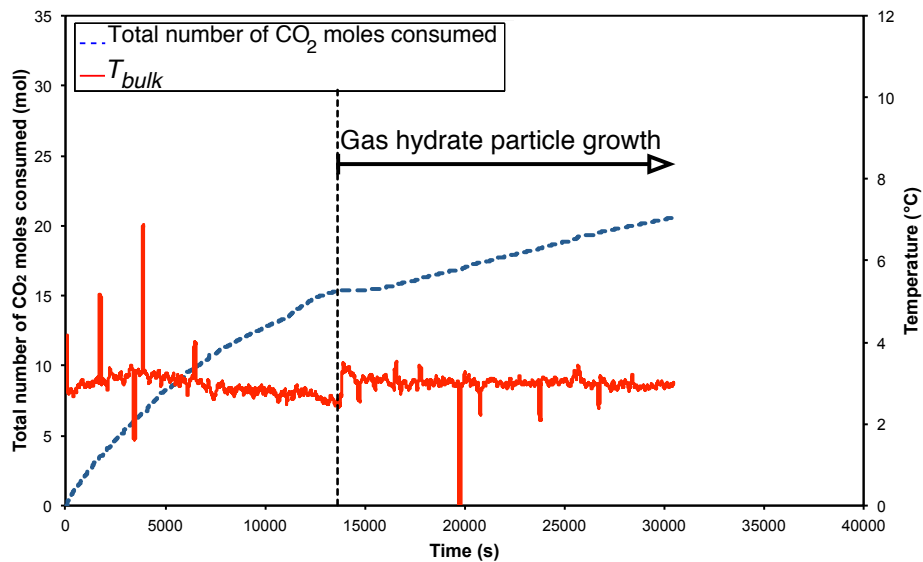


Figure A.4 – Évolutions temporelles de  $T_{bulk}$  et du nombre total de moles de CO<sub>2</sub> consommées dans la cuve agitée, obtenues pour la seconde expérience de formation d'hydrates de CO<sub>2</sub> réalisée avec la PBTD à 500 rpm ( $\epsilon_m = 0.52$  W/kg).

# **PBTD - 600rpm**

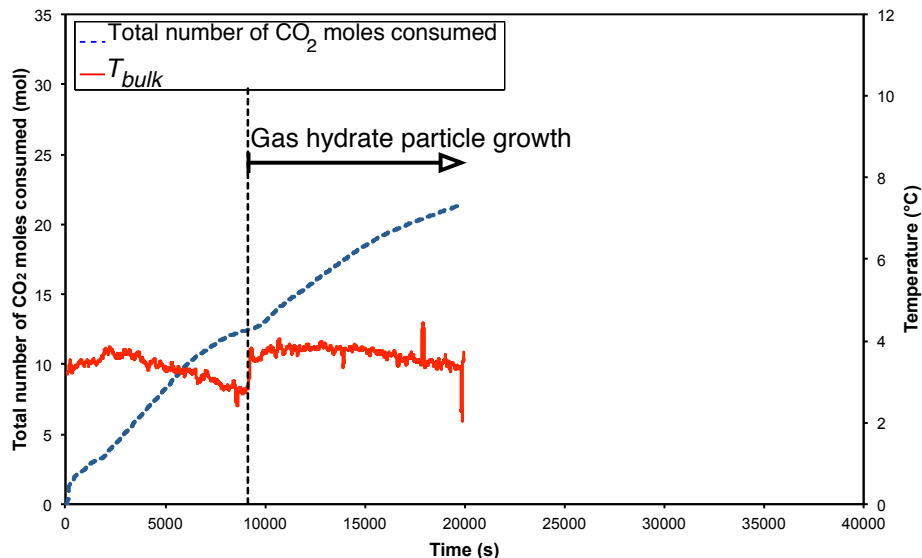


Figure A.5 – Évolutions temporelles de  $T_{bulk}$  et du nombre total de moles de  $\text{CO}_2$  consommées dans la cuve agitée, obtenues pour la première expérience de formation d'hydrates de  $\text{CO}_2$  réalisée avec la PBTD à 600 rpm ( $\epsilon_m = 0.87$  W/kg).

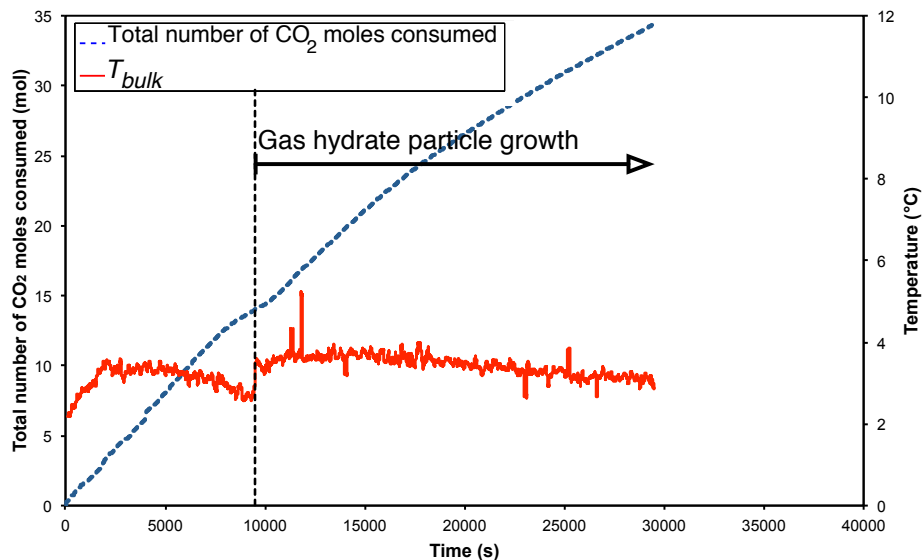


Figure A.6 – Évolutions temporelles de  $T_{bulk}$  et du nombre total de moles de  $\text{CO}_2$  consommées dans la cuve agitée, obtenues pour la seconde expérience de formation d'hydrates de  $\text{CO}_2$  réalisée avec la PBTD à 600 rpm ( $\epsilon_m = 0.87$  W/kg).

### Maxblend - 75 rpm

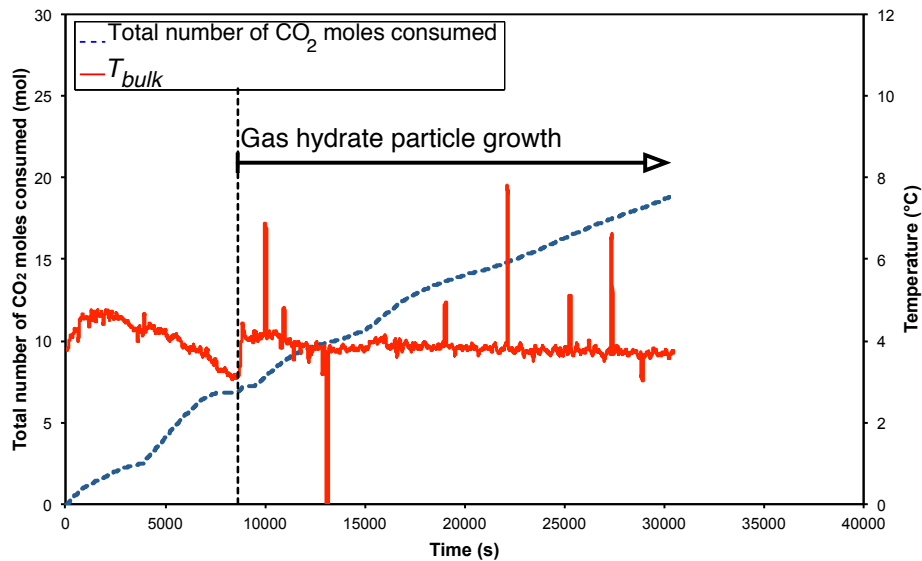


Figure A.7 – Évolutions temporelles de  $T_{bulk}$  et du nombre total de moles de CO<sub>2</sub> consommées dans la cuve agitée, obtenues pour la première expérience de formation d'hydrates de CO<sub>2</sub> réalisée avec le Maxblend à 75 rpm ( $\epsilon_m = 0.07$  W/kg).

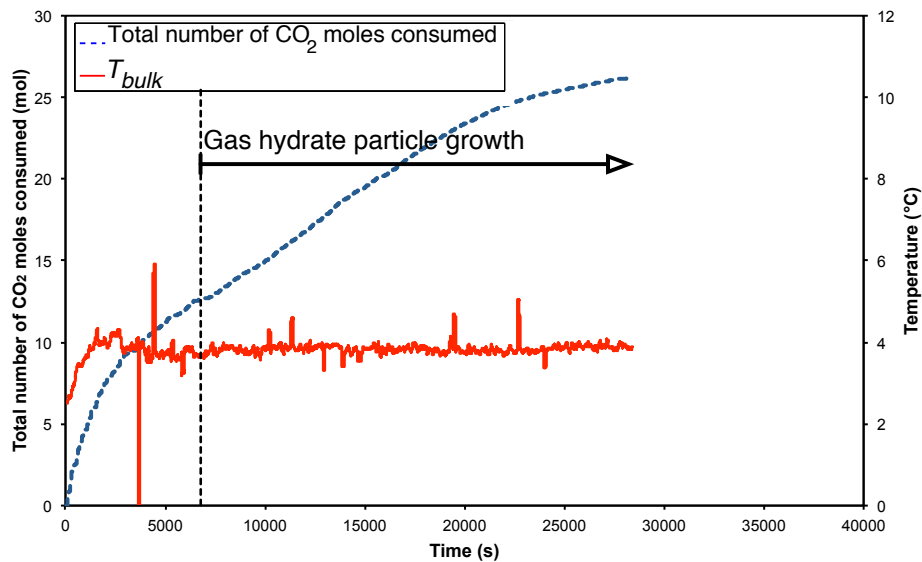


Figure A.8 – Évolutions temporelles de  $T_{bulk}$  et du nombre total de moles de CO<sub>2</sub> consommées dans la cuve agitée, obtenues pour la seconde expérience de formation d'hydrates de CO<sub>2</sub> réalisée avec le Maxblend à 75 rpm ( $\epsilon_m = 0.07$  W/kg).

### Maxblend - 100 rpm

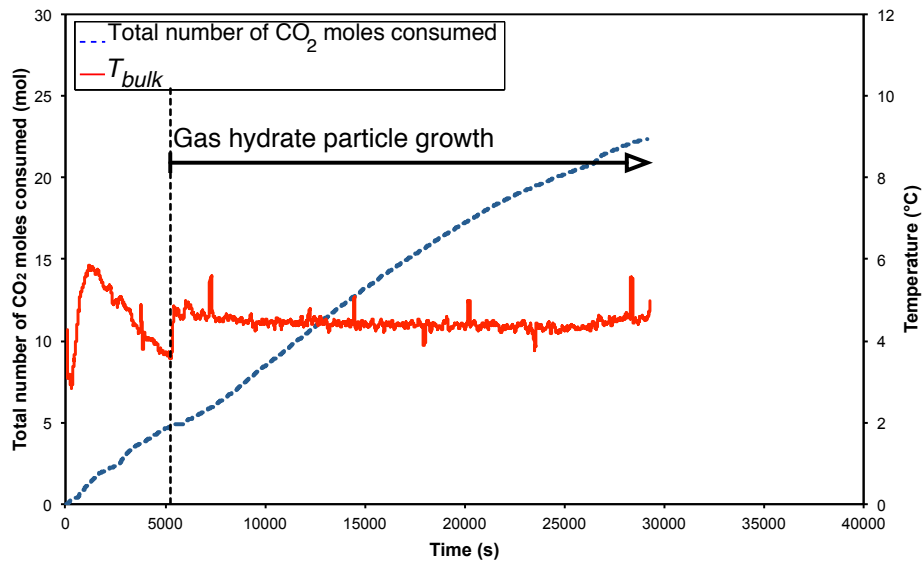


Figure A.9 – Évolutions temporelles de  $T_{bulk}$  et du nombre total de moles de CO<sub>2</sub> consommées dans la cuve agitée, obtenues pour la première expérience de formation d'hydrates de CO<sub>2</sub> réalisée avec le Maxblend à 100 rpm ( $\epsilon_m = 0.15$  W/kg).

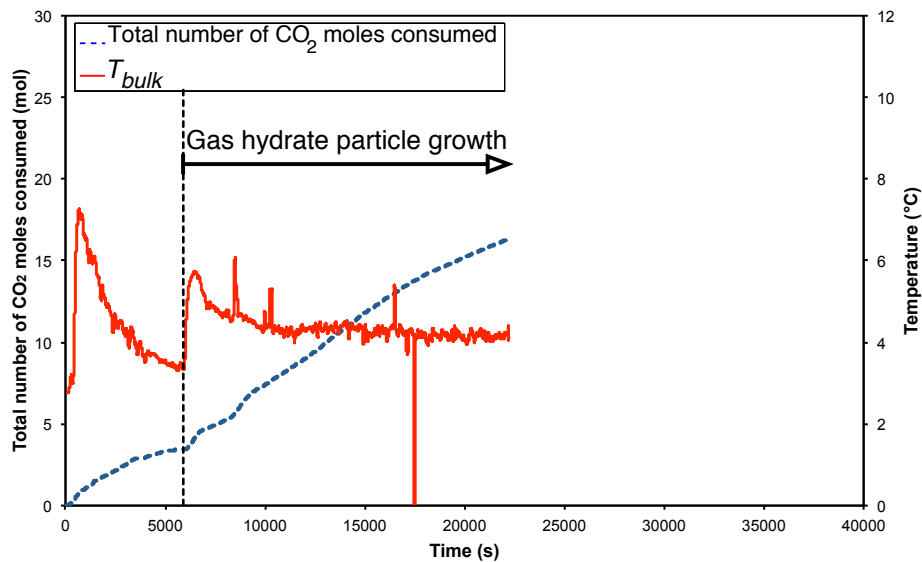


Figure A.10 – Évolutions temporelles de  $T_{bulk}$  et du nombre total de moles de CO<sub>2</sub> consommées dans la cuve agitée, obtenues pour la seconde expérience de formation d'hydrates de CO<sub>2</sub> réalisée avec le Maxblend à 100 rpm ( $\epsilon_m = 0.15$  W/kg).



### Maxblend - 150 rpm

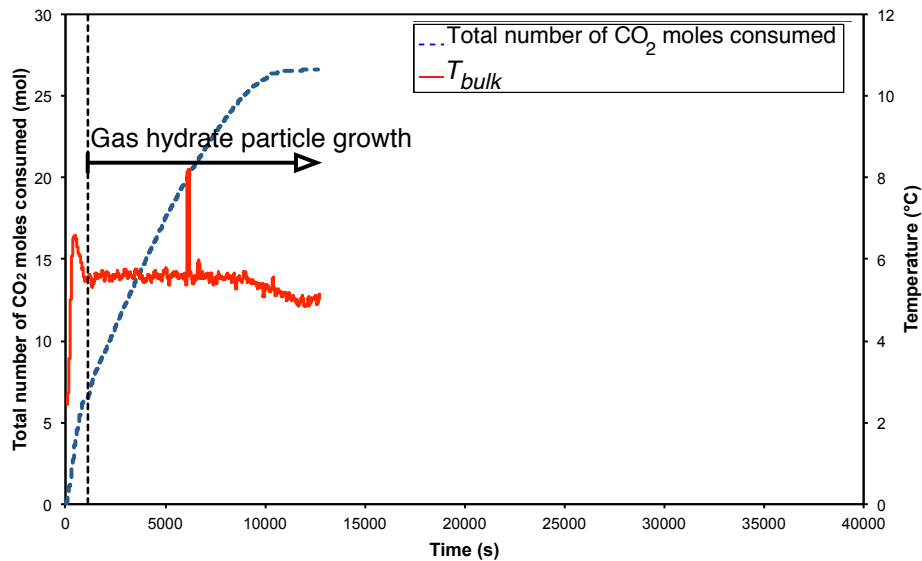


Figure A.11 – Évolutions temporelles de  $T_{bulk}$  et du nombre total de moles de  $\text{CO}_2$  consommées dans la cuve agitée, obtenues pour la première expérience de formation d'hydrates de  $\text{CO}_2$  réalisée avec le Maxblend à 150 rpm ( $\epsilon_m = 0.36$  W/kg).

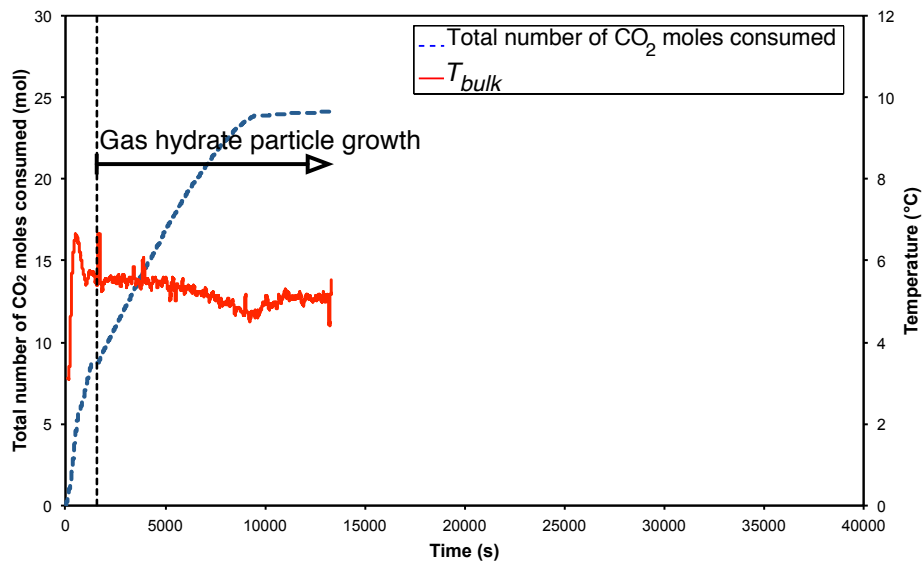


Figure A.12 – Évolutions temporelles de  $T_{bulk}$  et du nombre total de moles de  $\text{CO}_2$  consommées dans la cuve agitée, obtenues pour la seconde expérience de formation d'hydrates de  $\text{CO}_2$  réalisée avec le Maxblend à 150 rpm ( $\epsilon_m = 0.36$  W/kg).

### Dispersimax - 400 rpm

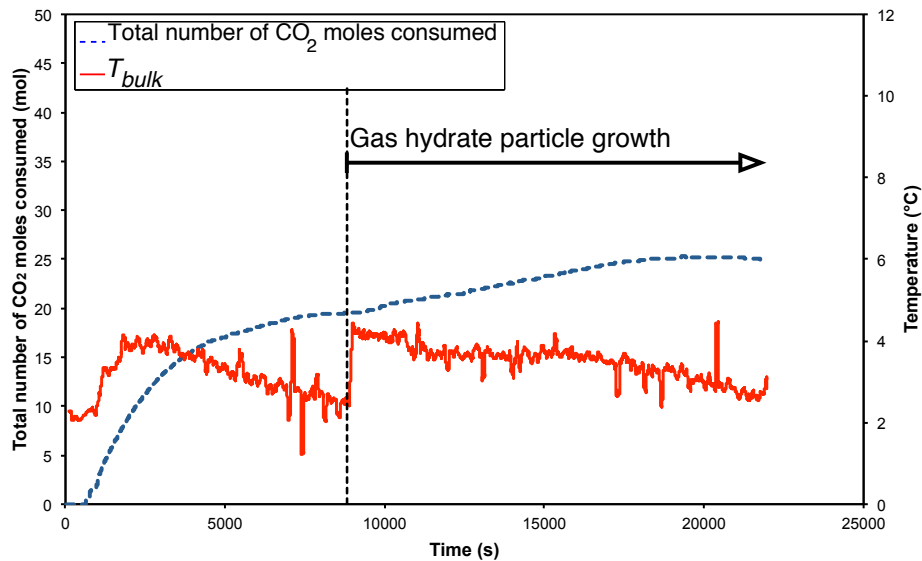


Figure A.13 – Évolutions temporelles de  $T_{bulk}$  et du nombre total de moles de  $\text{CO}_2$  consommées dans la cuve agitée, obtenues pour la première expérience de formation d'hydrates de  $\text{CO}_2$  réalisée avec le Dispersimax à 400 rpm ( $\epsilon_m = 0.52 \text{ W/kg}$ ).

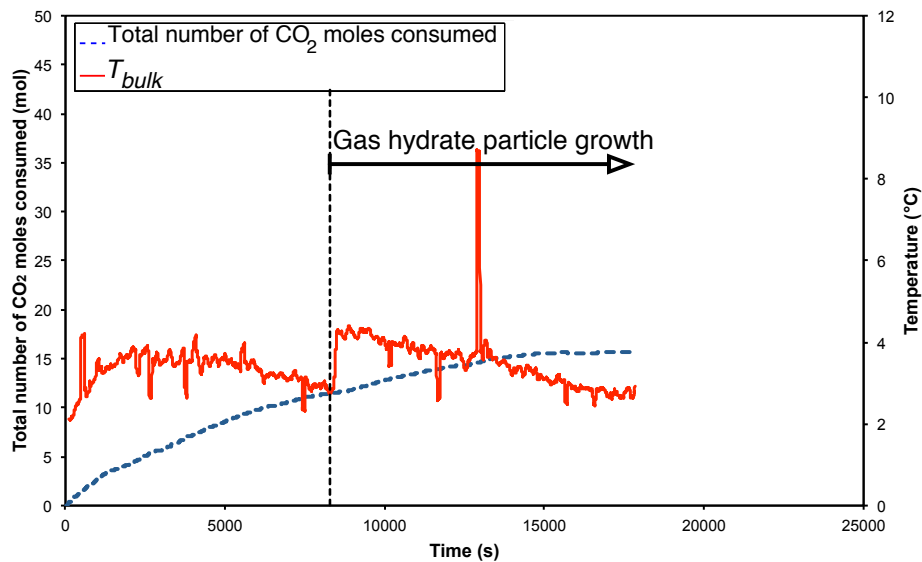


Figure A.14 – Évolutions temporelles de  $T_{bulk}$  et du nombre total de moles de  $\text{CO}_2$  consommées dans la cuve agitée, obtenues pour la seconde expérience de formation d'hydrates de  $\text{CO}_2$  réalisée avec le Dispersimax à 400 rpm ( $\epsilon_m = 0.52 \text{ W/kg}$ ).

### Dispersimax - 500 rpm

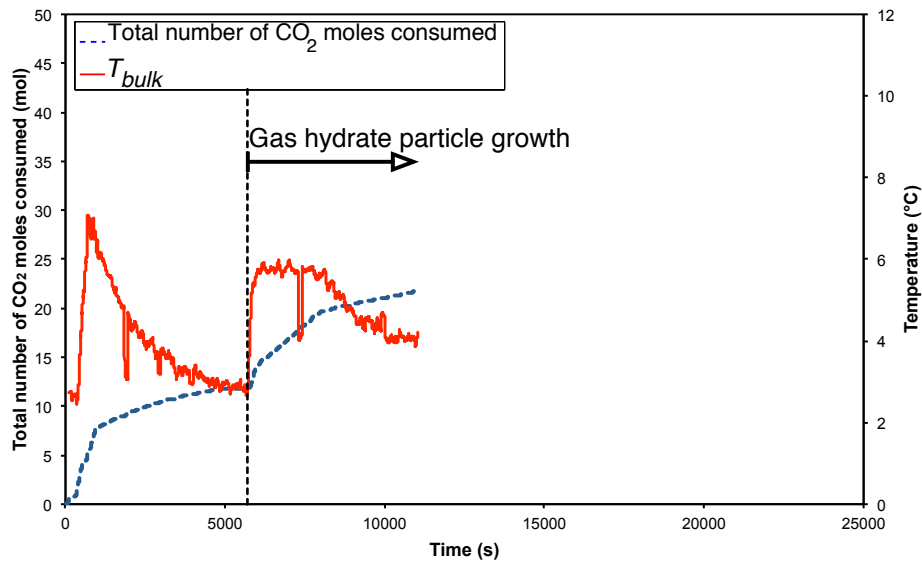


Figure A.15 – Évolutions temporelles de  $T_{bulk}$  et du nombre total de moles de CO<sub>2</sub> consommées dans la cuve agitée, obtenues pour la première expérience de formation d'hydrates de CO<sub>2</sub> réalisée avec le Dispersimax à 500 rpm ( $\epsilon_m = 0.96$  W/kg).

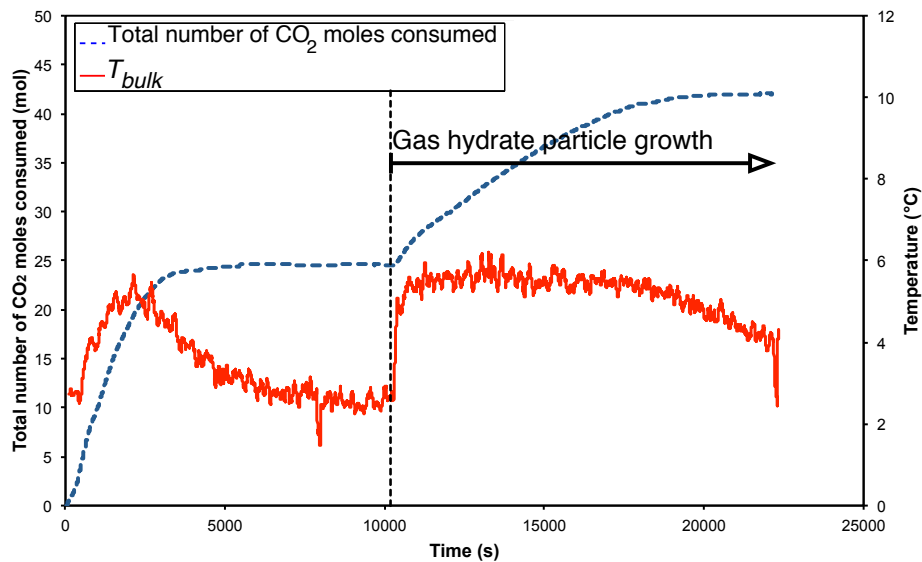


Figure A.16 – Évolutions temporelles de  $T_{bulk}$  et du nombre total de moles de CO<sub>2</sub> consommées dans la cuve agitée, obtenues pour la seconde expérience de formation d'hydrates de CO<sub>2</sub> réalisée avec le Dispersimax à 500 rpm ( $\epsilon_m = 0.96$  W/kg).

### Dispersimax - 650 rpm

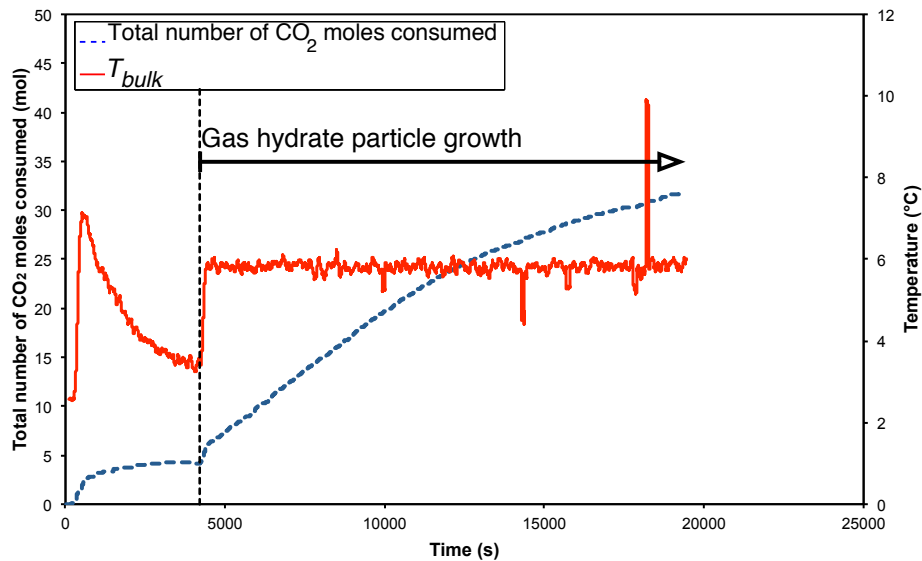


Figure A.17 – Évolutions temporelles de  $T_{bulk}$  et du nombre total de moles de  $\text{CO}_2$  consommées dans la cuve agitée, obtenues pour la première expérience de formation d'hydrates de  $\text{CO}_2$  réalisée avec le Dispersimax à 650 rpm ( $\epsilon_m = 2.19 \text{ W/kg}$ ).

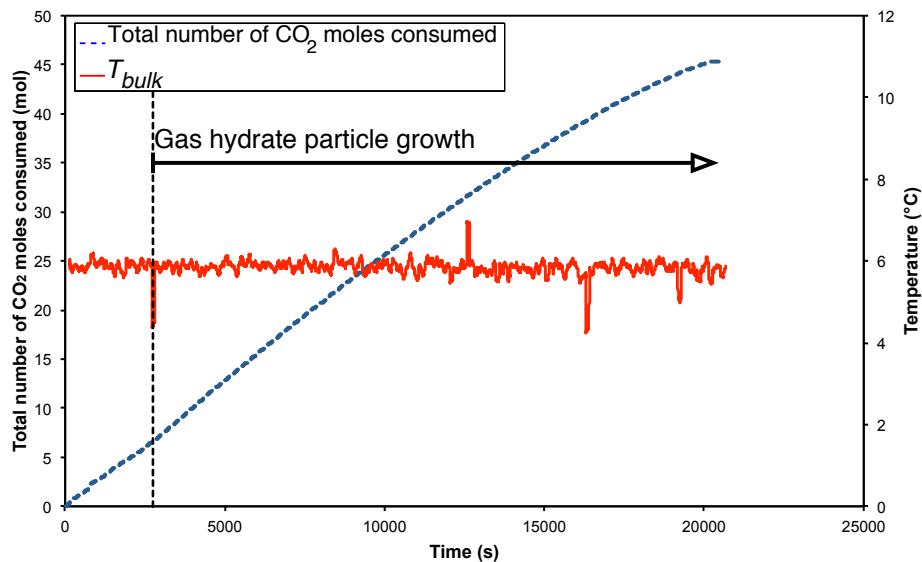


Figure A.18 – Évolutions temporelles de  $T_{bulk}$  et du nombre total de moles de  $\text{CO}_2$  consommées dans la cuve agitée, obtenues pour la seconde expérience de formation d'hydrates de  $\text{CO}_2$  réalisée avec le Dispersimax à 650 rpm ( $\epsilon_m = 2.19 \text{ W/kg}$ ).